ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1969 N° 5

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'UTILISATION DE L'ISONIAZIDE DANS LA LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE BOVINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en février 1969
devant la
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

Joël BEDOUET
NÉ LE 5 JUIN 1944, AU MANS (SARTHE)

JURY
Président : M. DELAUDE, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.
Assesseurs M. SAURAT, Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.
M. LAUTIÉ, Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE M. ESPIC
13, RUE GONZALEZ, TOULOUSE
1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536511_0042

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1969 N° 5

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'UTILISATION DE L'ISONIAZIDE DANS LA LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE BOVINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en février 1969
devant la
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

Joël BEDOUET
NÉ LE 5 JUIN 1944, AU MANS (SARTHE)

JURY
Président : M. DELAUDE, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.
Assesseurs M. SAURAT, Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.
M. LAUTIÉ, Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE M. ESPIC
13, RUE GONZALEZ, TOULOUSE
1969

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur .. .. MM. FLORIO
Directeurs honoraires .. .. PONS
DARRASPEN

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS

Chaire de Pharmacie-Toxicologie.
Professeur titulaire : M. GODFRAIN.
Maître-Assistant : Mme BURGAT-SACAZE.
Pharmacie. Toxicologie.

Chaire de Physique-Chimie Biologiques et Médicales
Professeur titulaire : M. RICO.
Maître-Assistant : M. LORGUE.
Physique-Chimie Biologiques et Médicales.

Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques.
Professeur titulaire : M. PAVAUX.
Anatomie descriptive-appliquée. Extérieur.

Chaire de Physiologie-Thérapeutique.
M. RUCKEBUSCH : Maître de Conférences. Chef de Service.
Maître-Assistant : M. FARGEAS.
Physiologie. Thérapeutique. Pharmacodynamie.

Chaire d'Histologie. Anatomie Pathologique.
M. VAN HAVERBEKE : Maître de Conférences. Chef de Service. Professeur sans Chaire.
Maître-Assistant : M. CABANIE, Agrégé.
Histologie. Embryologie. Anatomie Pathologique.

Chaire d'Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale.
Professeur titulaire : M. LABIE.
Maître-Assistant : M. EECKHOUTTE.
Inspections des viandes. Inspection du lait.

Chaire de Parasitologie.
Professeur titulaire : M. BRIZARD.
Maître-Assistant : M. DORCHIES.
Zoologie appliquée. Parasitologie externe. Parasitologie interne. Clinique.

Chaire de Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores.
Professeur titulaire : M. FLORIO.
Maître de Conférences non chef de Service.
Professeur sans Chaire : M. LESCURE.
Maître-Assistant : M. GUELFI.
Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores. Législation Vétérinaire-Clinique.

Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des animaux de basse-cour.
Professeur titulaire : M. TOURNUT.
Maître-Assistant : M. ESPINASSE, Agrégé.
Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour. Clinique interne-externe.

Chaire de Pathologie Chirurgicale.
Professeur titulaire : M. COULON.
Maître-Assistant : M. CAZIEUX.
Technique Chirurgicale. Pathologie Chirurle clinique.

Chaire de Pathologie de la Reproduction.
Professeur titulaire : M. BERTHELON.
Maître de Conférences, non Chef de Service, Professeur sans Chaire : M. ROYAL.
Obstétrique. Pathologie de la Reproduction. Clinique interne-externe.

Chaire de Pathologie des Maladies Contagieuses.
Professeur titulaire : M. SAURAT.
Maître-Assistant : M. CHANTAL.
Maladies contagieuses. Zoonoses. Législation sanitaire.

Chaire de Pathologie Générale.
Professeur titulaire : M. LAUTIE.
Pathologie Générale. Microbiologie. Immunologie.

Chaire de Zootechnie et d'Economie Rurale.
Professeur titulaire : M. QUEINNEC.
Maître-Assistant : M. DARRE.
Ethnologie. Hygiène. Zootechnie. Economie Rurale.

Chaire d'Alimentation.
Professeur titulaire : M. FALIU.
Maître-Assistant : M. GRIESS.
Botanique appliquée. Agronomie. Alimentation.

COURS COMPLÉMENTAIRES — CHARGÉS D'ENSEIGNEMENT

Maladie des Poissons.
M. SECONDAT.

Antibiothérapie des Maladies infectieuses.
M. MONNIER.

Questions de Pathologie Générale.
M. RIBAUT.
M. SENDRAIL.

Aspects médical des Zoonoses.
M. ARMENGAUD.

Techniques Physiologiques et Recherches Pharmacologiques.
M. LABOUCHE.

Initiation à l'informatique biomédicale.
M. FERNET.

UNIV. LEIDEN BIBL.

Agronomie.
M. BRISEBOIS.

Mycologie.
M. MORQUER.

Les Marchés Internationaux de l'élevage.
M. BLANC.

Organisation de l'Elevage bovin.
M. SABLAYROLLES.

Responsabilité civile et pénale du Vétérinaire.
Inspecteur des denrées alimentaires.
M. LINON.

Rôle économique des Collectivités locales.
M. EECKHOUTTE

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

A MES PARENTS

Humble témoignage de mon amour filial
et de ma reconnaissance.

A MA FEMME

Témoignage de notre amour.

A MON FILS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAUDE

de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAURAT

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Chevalier de la Légion d'honneur

qui nous a guidé dans la réalisation de ce travail et nous a toujours accueilli avec tant de compréhension et de bienveillance.

En témoignage de notre vive reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUTIÉ

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Chevalier de l'Ordre national du Mérite

que nous remercions d'avoir bien voulu participer à notre jury de thèse et à qui nous sommes reconnaissant d'avoir bénéficié de son enseignement.

A TOUS NOS MAITRES
DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE
DE TOULOUSE

A TOUS MES CAMARADES

A TOUS MES AMIS

PLAN

INTRODUCTION.

I . LA CHIMIOTHERAPIE.

1) *Chez l'homme*

— modalités
— mode d'action
— résultats.

2) *Animaux autres que les bovins*

— carnivores
— animaux de jardins zoologiques.

3) *Bovins*

— Modalités :
— expérimentations
— essais pratiques.

— Résultats :
— symptomatologie
— allergie
— pathologie et histo-pathologie
— bactériologie
— résistance à l'INH et virulence
— toxicité
— excrétion dans le lait.

II . LA CHIMIOPROPHYLAXIE.

1) *Chez l'homme*
2) *Chez les bovins*

— modalités
— résultats épizootiologie.

III. CONSIDERATIONS GENERALES. INTERET PRATIQUE.

1. — Chimiothérapie
2. — Chimioprophylaxie
3. — Applications pratiques.

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

La situation mondiale de la tuberculose bovine est très semblable à celle de la tuberculose humaine. Les pays « riches », surtout ceux de l'hémisphère Nord, ont éliminé la tuberculose bovine et la tuberculose humaine est bien contrôlée. Dans les régions « pauvres » et en voie de développement, notamment celles de l'hémisphère Sud, les tuberculoses humaine et bovine continuent à être un problème sanitaire important.

Les pays dont le niveau d'Hygiène et de Santé publique est élevé ne pouvaient évidemment plus tolérer la persistance de la tuberculose bovine à une époque où la tuberculose humaine est en voie de régression. Ils disposaient également de ressources financières et techniques nécessaires pour organiser des campagnes d'éradication sur grande échelle et en supporter le prix.

La plupart des vétérinaires de ces pays ont participé, à un moment ou à un autre, à une campagne contre la tuberculose. On a évalué comme suit les sommes consacrées à cet objectif : aux U.S.A., 326 millions de dollars; en Grande-Bretagne, 130 millions de livres; aux Pays-Bas, 70 millions de florins; en République Fédérale Allemande, 2 milliards de marks. En France, le coût de l'éradication a été de l'ordre de 100 millions de francs par an ces dernières années.

On ne doit pas s'attendre à ce que les régions moins privilégiées, avec un taux de tuberculose humaine encore élevé et un manque de vétérinaires et de personnel technique, adoptent les méthodes coûteuses et compliquées qui ont fait leurs preuves dans l'hémisphère Nord.

Comme la tuberculose humaine, la tuberculose bovine est un véritable fléau, dont la gravité a une double origine, hygiénique et économique.

Du point de vue hygiénique, la tuberculose bovine présente un grand danger étant donné la réceptivité de l'homme à ce bacille, la transmission pouvant être directe pour les personnes vivant au contact des bovins, soit indirecte par l'intermédiaire des produits alimentaires d'origine bovine, et plus particulièrement le lait. Selon GOERTHER et WEBER [34] le bacille bovin serait responsable de 10 % des cas de tuberculose humaine.

Du point de vue économique, la tuberculose bovine présente également un caractère de gravité tout particulier. On a calculé qu'en France, en 1955, avant que ne soient mises en œuvre les mesures d'éradication systématiques, les pertes de production par mortalité s'élevaient à 25 milliards d'anciens francs par an. En effet la perte de production du bétail infecté peut atteindre 25 %. C'est particulièrement un déficit en produit d'origine animale. Ceci explique que les Etats soient prêts à s'imposer des sacrifices importants pour se débarasser de la tuberculose bovine.

Tout programme de lutte contre la tuberculose bovine doit comporter des mesures efficaces pour se débarrasser de l'infection tout en tenant compte de la structure économique, administrative et agronomique du pays.

La mesure idéale — c'est-à-dire abattage de tous les animaux à réaction positive — est excessivement coûteuse et parfois hors de proportion avec le danger et les dommages causés par la maladie.

L'isolement rigoureux des bêtes à réaction positive est souvent irréalisable pour divers motifs : étendue de l'exploitation et importance du cheptel, manque de fonds pour construire de nouvelles étables, de nouveaux abreuvoirs et de nouvelles clôtures.

Ces deux méthodes classiques d'éradication, méthode d'élimination dite méthode américaine et la méthode de BANG d'isolement et de remplacement progressif sont donc extrêmement coûteuses mais sont peut-être rentables si l'on songe que les vétérinaires de nombreux pays ont prouvé que la tuberculose bovine pouvait ainsi être éliminée en 5 à 10 ans.

Outre des problèmes économiques et pratiques, ces méthodes posent également des problèmes biologiques. L'élimination de nombreuses vaches laitières en même temps peut conduire à un grave déficit en lait pour un pays. Un déficit en génisses destinées à remplacer les vaches éliminées peut également se produire et l'élevage des veaux doit être entrepris à une grande échelle.

En dehors de l'abattage et de la séparation des bêtes malades, on ne connait que trois autres moyens pour lutter contre la tuberculose bovine : la vaccination, la chimioprophylaxie et la thérapeutique. Il ne faut pas s'étonner que le B.C.G., qui était tombé en disgrâce pendant des années, jouisse actuellement d'un regain d'intérêt dans les pays d'Afrique Centrale. Les résultats prélimnaires semblent très positifs selon CHRISTIE [18].

Des expériences de chimioprophylaxie anti-tuberculeuse sur le cheptel bovin ont été faites et publiées en Italie, Allemagne, Afrique du Sud, U.R.S.S., Pologne, Tchécoslovaquie, Pérou et Turquie.

La chimiothérapie antituberculeuse des bovins n'a pas été pratiquée immédiatement à l'époque où l'on s'attaquait avec succès à la tuberculose humaine à l'aide de médicaments spécifiques.

L'origine du peu d'empressement à entreprendre des travaux à ce sujet doit être attribuée à la faillite de la méthode d'OSTERTAG d'élimination des seuls cas cliniques, aux faibles résultats initiaux obtenues par la séquestration et l'élimination systématique, méthodes utilisées avec succès dans les campagnes les mieux organisées.

Les principales études publiées à ce jour tendent à montrer que la chimioprophylaxie est une possibilité de lutte dans la tuberculose bovine que l'on ne doit pas écarter aussi rapidement et aussi catégoriquement qu'on l'a fait jusqu'à ces dernières années.

L'hydrazide de l'acide isonicotinique (isoniazide ou INH) semble être le médicament antituberculeux répondant le mieux aux exigences que l'on peut formuler à l'égard d'un médicament de ce genre. Le prix des autres antituberculeux est prohibitif, ils n'améliorent que peu l'effort de l'INH qui est, selon la concentration, bactéricide ou bactériostatique. L'INH est bien absorbé par la voie digestive et diffuse admirablement bien dans les tissus pathologiques. C'est un produit pulvérulent et cristallin que l'on peut facilement incorporer aux aliments concentrés sans que les bêtes ne les refusent.

La chimioprophylaxie de la tuberculose bovine au moyen de l'INH semble donc une méthode utilisable pour se débarasser de cette maladie. Pour des raisons matérielles nous n'avons pas pu réaliser d'expérimentation à ce sujet. Nous nous contenterons donc, dans les pages qui suivent, de passer en revue les principales études publiées à ce sujet et de tenter de dégager des conclusions en ce qui concerne l'utilisation pratique de cette méthode et de la place qu'elle peut prendre dans l'éradication de la tuberculose bovine.

Nous citerons quelques études publiées à propos de la tuberculose humaine en en retenant essentiellement ce qui peut nous éclairer à propos de la tuberculose bovine.

I. CHIMIOTHERAPIE

DEFINITIONS

Afin que nous parlions de la même chose quand nous envisagerons ce qui a été fait chez l'homme et les bovins, nous classerons dans la rubrique « chimiothérapie » le traitement des cas après développement de l'allergie à la tuberculine et « chimioprophylaxie » d'une manière générale le traitement des cas n'ayant pas encore développé l'allergie.

Ainsi la chimiothérapie correspond à la fois à la « chimioprophylaxie tardive » et à la « chimiothérapie » selon DEBRE [22] et à la « chimioprophylaxie secondaire » de Mac DERMOTT [54]. Ce que nous appelerons chimioprophylaxie correspond à la « chimioprévention » à la « chimioprophylaxie précoce » de DEBRE et à la « chimioprophylaxie primaire » de Mac DERMOTT [54].

1. CHEZ L'HOMME.

MODALITES

La plupart des auteurs préfèrent utiliser l'isoniazide en association avec d'autres médicaments. Cependant, plusieurs publications relatent l'emploi de ce médicament seul.

Les doses les plus couramment administrées sont de l'ordre de 5 à 10 mg d'INH par kilogramme de poids vif et par jour en trois prises. On pense généralement que le traitement doit être poursuivi pendant 9 mois. Certains auteurs ont fait des expérimentations sur l'emploi de doses plus fortes.

Marche [55] pense que théoriquement les doses fortes sont justifiées à cause de leur évidente supériorité. En clinique leur utilisation est discutée car des doses communes donnent des résultats apparemment aussi satisfaisants lors des traitements de routine. Il pense que les doses fortes sont préférables chez les enfants atteints de méningite tuberculeuse. Il y a des risques d'accidents thérapeutiques, mais ils sont conditionnés par des facteurs qu'il est, le plus souvent, possible de détecter, donc prévisibles, et de plus les troubles sont toujours réversibles.

Bernard et coll. [10] pensent que l'on peut dépasser les doses courantes (de l'ordre de 10 mg/kg) sans inconvénients.

Sur 300 sujets traités par plus de 10 mg/kg d'INH par jour dont 223 par 15 mg/kg ils n'ont relevé que 8 manifestations d'intolérances, soit 3,5 %.

Parmi ces 8 cas, 5 n'auraient pas dû recevoir les fortes doses en raison de prédispositions détectées trop tartivement. Il en ressort que le taux d'accidents imprévisibles s'est élevé à 1,3 % parmi 223 cas. Ces taux, analogues à ceux que l'on trouve dans les statistiques de plusieurs auteurs, établissent que l'INH à doses fortes chez les sujets à système nerveux intact est en définitive moins toxique que l'INH à doses de routine chez les sujets dont le passé est entaché de troubles psychiques ou qui sont atteints d'une intoxication éthylique. Ils en concluent qu'après dépistages soigneux du faible nombre de contre-indications, faible est le risque d'accorder au tout-venant des tuberculeux, le bénéfice de l'isoniazidothérapie à fortes doses.

MODE D'ACTION

Le mode d'action de l'INH sur le bacille tuberculeux est encore mal défini et assez controversé. En s'appuyant sur le fait que les bacilles tuberculeux INH-résistants sont le plus souvent dépourvus de catalase, de peroxydase et même parfois d'uréase, mais ont une activité désaminasique augmentée, Kreis [49] semble se rallier aux théories expliquant l'action de l'INH par blocage

d'une chaîne de réactions enzymatiques probablement au niveau des peroxydases.

Selon lui l'abaissement du pouvoir pathogène pour le cobaye et, dans une certaine mesure, l'abaissement de leur virulence chez l'homme, pourraient s'expliquer par l'épuisement dans les lésions de produits destructeurs de l'eau oxygénée.

Tirunarayanan et Vischer [78] ont remarqué une action inhibitrice de la peroxydase sur l'INH. En effet, sur milieu de Youmans sans sérum, la peroxydase du raifort exerce une action autagoniste de l'action inhibitrice de la croissance de la souche H37 Rv due à l'INH, action 100 fois supérieure, à concentration égale, à celle de l'hémine.

Andrejew et coll [2] ont également remarqué cette action antagoniste entre l'INH et la peroxydase. L'inhibition de l'INH sur la peroxydase est de type compétitif et n'est pas modifiée par l'addition de fortes quantités d'albumine. D'autre part la peroxydase catalyse la destruction rapide de l'INH.

Winder [83] a fait des études in vitro sur l'influence des oligo-éléments sur l'action de l'INH. Selon lui, il paraît probable que la chélation avec les ions fer ou cobalt augmente l'action bactéricide de l'INH sur mycobactérium tuberculosis. Mais il n'est pas certain que cette chélation se produise à l'intérieur du corps bacillaire avec un métal essentiel ou un enzyme comportant ce métal. Il tire pour conséquense l'importance du contenu des milieux de culture en ions métalliques lorsque l'on veut mesurer la résistance à l'INH ou l'influence de l'INH sur le métabolisme du bacille.

Wada et coll [82] pensent également que l'INH agit par chélation des métaux. Mais selon eux, il agirait également comme réactif aldehydique se combinant avec le pyridoxal-phosphate. Parmi les dérivés de l'INH substitués sur le radical hydrazine seul le méthane sulfonate présente une action inhibitrice nette.

Pour Mascitelli [56], l'action antibactérienne de l'INH doit être attribuée à sa propriété de former des chélates, bloquant ainsi les ions métalliques participant aux réactions enzymatiques des germes. Pour eux, le plus important des autres facteurs pouvant influencer l'action antibactérienne est la possibilité de pénétration

à l'intérieur du corps microbien, la diminution de celle-ci expliquant l'apparition de la résistance.

Selon d'autres auteurs, l'INH aurait une action sur les acides gras des mycobactéries. Ebina et coll [26] ont mis en évidence, par la chromatographie en phase gazeuse les altérations causées par l'INH dans la composition des acides gras des mycobactéries. La streptomycine, à la concentration de 100 mcg/cm^3 provoque une diminution dans l'ensemble, des acides gras de la souche mycobacté rium utlisée.

A la suite d'autres expériences [27] ils ont montré que la quantité d'acides gras extraite par un mélange de méthanol et de chloroforme diminue si la mycobactérie a été traitée par l'INH.

Pour Tsukamura [80] l'INH aurait une action inhibitrice, d'ailleurs véritable, sur la synthèse des protéines des souches Jucho et H37 Rv au stade de l'édification des protéines à partir des acides animés.

De nombreux auteurs pensent que l'INH a un effet inhibiteur sur la vitamine B6.

Bourgeois [12] se base sur l'effet curatif de cette vitamine dans les intoxications aigues par l'INH ? Ces intoxications ont pour caractéristique essentielle un syndrome polynévritique. Il pense, comme Mandel, qu'il serait bon de prescrire 20 mg de vit. B6 pour 100 mg d'INH ingérés.

Pour Levi-Valensi [52], au contraire, la carence en vitamine B6 ne serait pas due à l'INH mais à la tuberculose, ceci après une étude par épreuve de charge au tryptophane, fréquemment répétée, du rôle de l'infection tuberculeuse et de l'INH dans la constitution de l'avitaminose B6 chez les tuberculeux traités par ce médicament et à laquelle on rattache communément les accidents neuropsychiques qu'ils peuvent présenter. Le rôle de la seule infection tuberculeuse paraît indéniable : chez 26 malades non encore traités, 10 étaient déjà carencés, la fréquence de cet état carenciel étant d'autant plus élevé que leur tuberculose était plus sévère. D'autre part pour juger de l'action de l'INH sur le métabolisme de la vitamine B6, une double épreuve de charge tryptophane a été pratiquée chez 22 malades avant et après traitement de 45 jours à l'INH, tantôt à la dose de routine de 5 mg/kg, tantôt à fortes doses (15 mg/kg).

Le taux d'excrétion de l'acide xanthurénique a été trouvé, après traitement, tantôt augmenté et tantôt diminué. Là encore, les modifications observées ont paru relever en grande partie de l'action de la thérapeutique sur la tuberculose. Par ailleurs, il n'a pas semblé que les fortes doses d'INH aient, chez les tuberculeux, une action carentielle plus marquée que les doses classiques de ce médicament.

A la suite de cette courte revue des études publiées à ce sujet on peut conclure que le mécanisme exact de l'action de l'INH sur le bacille tuberculeux n'est pas complètement élucidé. On entrevoit seulement quelques maillons de la chaîne.

L'INH et la peroxydase semblent avoir une action autagoniste, la chélation des oligo-éléments pourait intervenir dans une des réactions d'une chaîne de réactions enzymatiques. Il y aurait également une action sur les acides gras, la synthèse des protéines et peut-être la vitamine B6 mais nous ne savons pas si toutes ces actions ont un lien entre elles.

RESULTATS

Les résultats du traitement de la tuberculose humaine par l'INH seul sont diversement appréciés selon les Auteurs.

Beaucoup pensent comme Mitchison [58] que l'étude comparative des résultats de la chimiothérapie par l'INH seul et par l'INH en association avec la streptomycine, ou le P A S indique la nette supériorté du traitement mixte. Toutefois l'infériorité du traitement par l'INH seul n'est pas évidente chez les malades porteurs de lésions minimes ou chez ceux présentant peu ou pas de lésions excavées. Il admet ainsi que l'on puisse recommander l'INH seul pour le traitement des formes les moins sévères de la maladie.

Selon Lotte [53] l'évolution des formes primaires des tuberculoses patentes des enfants et adolescents paraît avoir été nettement influencée par la chimiothérapie prolongée à l'INH seul comme le montre le tableau suivant :

AGE	POURCENTAGE DE TUB. POST. PRIMAIRES	
5 ans	9 %	dans le lot non traité
	1 %	» traité
5 à 9 ans	9 %	dans le lot non traité
	2 %	» traité
10 à 24 ans	13 %	dans le lot non traité
	2 %	» traité

Une étude de MEYER et coll. [57] sur la chimioprophylaxie lors du virage des réactions tuberculiniques dans une collectivité de jeunes adultes les a amenés à la conclusion suivante. A savoir que dans une série de virages de réactions tuberculiniques de l'adulte correctement traitées par l'INH, ils n'ont eu aucun cas de tuberculose post-primaire. Leur période d'observation porte sur sept années au maximum et deux années et six mois au minimum après le virage. Il faut certainement attendre bien davantage avant de prétendre que ces sujets sont définitivement à l'abri de la tuberculose post-primaire. Ils pensent qu'une conclusion définitive ne peut être donnée car ils n'ont travaillé que sur 61 cas et qu'il apparaît de plus en plus de résistance primaire à l'INH mais que cette absence totale de tuberculose post-primaire contraste avec les 8 cas de tuberculose pulmonaire constatés sur les 95 cas non traités.

KATZ et coll. [45] ont fait des observations intéressantes également sur l'action préventive de l'INH contre les réactivations de la tuberculose sur un groupe de 513 malades présentant une tuberculose non évolutive. Parmi ceux-ci 247 ont reçu pendant 2 ans de l'INH à la dose quotidienne de 300 mg. Après arrêt du traitement, il s'est produit deux fois plus de réactivations dans le groupe témoin que dans le groupe traité.

L'action protectrice de l'INH persiste encore 1 an 1/2 après l'arrêt du traitement.

La chimiothérapie précoce peut également présenter l'avantage de laisser une immunité antituberculeuse comme l'a montré DEBRÉ, [23] expérimentalement, sur le cobaye.

L'immunité, conférée par une première infection tuberculeuse non traitée ou traitée par l'INH immédiatement ou après 10 jours, a été étudiée chez le cobaye au moyen de l'injection intradermique de faibles quantités de bacilles tuberculeux virulents, injection pratiquée à deux reprises, à un mois d'intervalle, en deux points différents du territoire cutané. L'observation des lésions locales et de leurs ganglions satellites a montré :

a) une protection remarquable conférée dans ces conditions par la première infection non traitée à l'égard de la surinfection.

b) la disparition presque totale de cette protection chez les animaux dont la première infection a été arrêtée immédiatement par un traitement à l'INH.

c) un état intermédiaire chez les animaux dont le traitement par l'INH a été différé de 10 jours. L'étude des temps de survie permet de conclure dans le même sens.

Il apparaît donc qu'un traitement institué un certain temps après le début de l'infection n'interdit pas l'instauration de l'immunité.

Si l'INH possède une activité anti-tuberculeuse remarquable, il est cependant des cas où il est mis en échec. C'est le cas lorsque l'on rencontre des bacilles INH — résistants. C'est relativement peu grave car ces bacilles ont généralement perdu une grande partie de leur virulence.

D'autres cas, comme ceux que rapporte Courtois [21], peuvent se présenter. Dans quelques cas exceptionnels, des tuberculeux ayant reçu de l'INH pendant plusieurs années continuent à expectorer des bacilles très sensibles à ce médicament, tout en ne cessant de s'aggraver. Il s'agit de sujets chez qui l'INH est métabolisé et dégradé par le sang en produits inactifs avec une extrême rapidité.

Ceci serait d'ailleurs en rapport avec les observations de Teichmann et Koehler [76] sur les métabolismes de l'INH différents selon les individus. Selon eux, le taux d'élimination de l'INH varie selon les individus. Les améliorations cliniques et radiologiques sont plus rapides lorsque l'élimination est plus lente. Ils trouvèrent deux fois plus d'« inactivateurs rapides » chez les malades chroniques que dans les cas récents.

Nous pouvons en conclure que l'INH a une bonne activité contre la tuberculose humaine, que son action a quelquefois des défaillances, soit en relation avec les bacilles et il est possible de détecter cette résistance in vitro, soit en relation avec le métabolisme de l'INH par le malade qu'il serait bon de tester dès le début de sa maladie.

L'INH rend ainsi de grands services dans la lutte contre la tuberculose humaine.

Dans le traitement des formes évolutives graves, on préfère généralement l'utiliser en association avec d'autres médicaments antituberculeux. Cependant dans le traitement des formes les plus bénignes il peut très bien être utilisé seul avec succès et plus particulièrement dans le traitement systématique de toutes les tuberculoses primaires comme le recommandent de nombreux auteurs. Cependant la plupart des auteurs sont absolument opposés à ce qu'ils appellent un traitement incomplet, à cause de la sélection des mutants polyrésistants qu'il peut provoquer; ils veulent s'en tenir uniquement à un traitement régulier, de longue durée et comprenant les trois médicaments antituberculeux majeurs, à savoir l'isoniazide, la streptomycine et la P A S après avoir testé le degré de résistance des souches en présence à ces médicaments.

2. Chimiothérapie chez les animaux autres que les bovins :

Au cours de ce paragraphe nous envisagerons rapidement le cas des carnivores domestiques et celui des animaux des jardins zoologiques.

CARNIVORES

On trouve dans la littérature spécialisée des publications sur la chimiothérapie des chiens, chats et visons. Guilleret [37] rapporte le traitement de 10 chiens et 8 chats. L'INH était donné à la dose de 10 mg/kg. pendant les 8 premiers jours et ensuite 5 mg/kg, soit par voie orale, soit par voie intramusculaire. La streptomycine fut également injectée quotidiennement à la dose de 0,25 g chez les chats et 0,5 à 1 g chez les chiens. Il y eut appa-

ramment 8 guérisons définitives. Dans 5 cas, il y eut une amélioration provisoire. Pour 5 malades, il n'y eut pas d'amélioration.

Wolff [84] décrivit le traitement de 15 chiens avec 5 mg/kg/jour d'INH. Il obtint des résultats comparables à ceux obtenus avec des plus fortes doses. Il considéra ce mode de traitement comme très satisfaisant, particulièrement chez les jeunes animaux, chez qui l'amélioration est déjà très sensible au bout de quelques jours.

La toxicité de l'INH semble relativement grande sur le chien par rapport à l'homme. Selon Christoph [19], les chiens présentent une perte d'appétit avec 5 mg/k/jour *per os,* de l'agitation avec 20 mg/kg et la mort au bout de 4 jours à 70 mg/kg. La cause de la mort semble être une dégénérescence graisseuse du foie et une néphrite glomérulaire.

Une amélioration clinique rapide fut décrite par Schulze et Meesse [70] qui traitèrent 29 chiens et 9 chats avec de l'INH et du P A S. Ils étaient traités à la même dose que l'homme si bien qu'un fox-terrier recevait 40 mg. d'INH par jour.

De très bons résultats sont décrits dans deux publications de Monti [61] sur le traitement des chats tuberculeux avec l'INH La guérison clinique fut obtenue dans les 8 cas traités et dans 5 d'entre eux des examens bactériologiques ne permirent pas de retrouver le bacille tuberculeux. La dose était de 5 mg/kg par jour. L'ostéo-arthrite du carpe d'un chat fut complètement guérie, guérison confirmée par des examens radiologiques et l'autopsie.

Pulling [66], aux U.S.A. et Camy [13] en France ont obtenu des bons résultats avec le traitement de la tuberculose des visons, avec l'INH.

Tandis qu'on ne considère pas le traitement des petits animaux domestiques comme opportun à cause du danger pour les propriétaires, la possibilité du traitement des animaux des jardins zoologiques est généralement admise [38, 40, 77].

ANIMAUX DE ZOOS

Aujourd'hui le diagnostic de la tuberculose dans de nombreux jardins zoologiques est fait précocément et le traitement commence immédiatement.

On a observé que, le diagnostic de tuberculose soit exact ou non, l'INH provoque une augmentation de l'appétit et une amélioration de l'état d'entretien.

Jones [43, 44] traita un léopard d'Inde, un puma et un mâle wapiti avec des médicaments chimiques et observa une amélioration rapide dans les 3 espèces. Il administra 1500 mg d'INH et 42 mg de P A S par jour au wapiti. Les expectorations devinrent stériles en cinq semaines et au bout de 3 mois, l'animal apparaissait normal. La guérison du puma, traité avec 10 mg/kg d'INH et de P A S fut obtenue en 3 semaines. Le léopord fut d'abord traité avec 1 g de streptomycne et 16 g de P A S par jour pendant 20 jours. Quinze jours après une seconde cure des deux médicaments, l'état de l'animal était si amélioré que toute médication fut arrêtée.

Teuscher [77] décrivit le traitement de 6 kangourous avec 5 à 10 mg/kg d'INH. Le médicament fut administré *per os* pendant un mois et demi pour les uns et 5 mois pour deux autres. Aucun symptôme de toxicité ne fut observé. La maladie fut stoppée ou en régression. Les examens bactériologiques effectués pendant de longues périodes se révélèrent toujours négatifs. La sensibilité à la tuberculine demeura négative.

Se rapportant à la morphologie des tubercules chez les animaux de zoo après traitement à l'I.N.H., Hauser [38] déclare que, bien qu'il n'ait pu assainir complètement, il put stopper la tuberculose.

Franke [32] fit des expériences au cours desquelles le traitement et la prévention furent conduites pendant si longtemps que 5 mg/kg d'I.N.H. purent être administrés pendant des années sans que l'on n'observe d'effet nocif.

Une antilope des sables reçut 15 mg/kg du médicament par jour pendant 4 mois et l'autopsie ne révéla que des foyers bien enkystés.

Il y eut de nombreux travaux sur le traitement de la tuberculose des singes. Francis [31] utilisa 10 mg/kg de streptomycine par jour par voie sous-cutanée; il constata une régression importante des cas de tuberculose sévère, la guérison était toutefois plus satisfaisante sur les poumons que sur les ganglions lymphatiques.

Dans une colonie de 300 macaques tuberculeux, Fremming [33] prit 45 animaux pour pratiquer sur eux un essai thérapeutique. Pendant les 11 premiers mois on leur administra 50 mg de I.N.H. par jour; pendant les 3 mois suivants, 125 mg de streptomycine et 30 mg d'I.N.H. 5 fois par semaine; et enfin 250 mg de streptomycine et 60 mg d'I.N.H. 2 fois par semaine pendant 27 mois. Aucune rechute ne fut observée pendant les 9 mois suivants et les tuberculinations demeurèrent négatives. La période d'observation suivant l'arrêt du traitement est peut-être un peu courte pour donner une conclusion définitive. Cependant les auteurs en ont conclu que l'essai pouvait permettre le contrôle et peut-être l'élimination de la tuberculose de la colonie.

Jarros et coll. [41] trouvèrent 10 réagissants à la tuberculine parmi les 40 types de singes du zoo de Prague. Ils leur administrèrent 20 mg/kg d'I.N.H. plus de la streptomycine chaque jour pendant une période de 3 mois pendant lesquels ceux-ci présentèrent des symptômes cliniques de tuberculose. Cinq animaux furent apparemment guéris mais les cinq autres firent des rechutes.

Selon d'autres auteurs, il faudrait utiliser des doses d'I.N.H. beaucoup plus importantes, de l'ordre de 80 mg/kg par jour, administrés en deux fois. De plus, ils considèrent que le traitement doit durer six mois au moins, même si la réaction à la tuberculine est devenue négative entre temps.

L'ensemble de ces travaux montre qu'il y a d'importantes différences selon les espèces quant à la sensibilité à la tuberculose, à la durée minimale du traitement et au seuil toxique de l'I.N.H. De nombreuses expériences ne sont pas probantes, le plus souvent à cause de l'utilisation de doses trop faibles et pendant des périodes trop courtes.

En ce qui concerne les carnivores domestiques, le traitement n'est pas recommandable et peut même être fortement nuisible du point de vue hygiénique. Etant donné leur faible tolérance à l'I.N.H., il faudrait associer ce médicament à 1 ou 2 autres.

Etant donné la haute tolérance des singes et des ruminants sauvages à l'I.N.H., une cure continue et prolongée avec ce médicament seul peut être envisagée, elle semble donner des résultats satisfaisants dans de nombreux cas.

Il ne faut jamais oublier la possibilité d'infection de l'homme par des bacilles chimio-résistants et, de ce fait, toujours rester extrêmement prudent en ce qui concerne le traitement d'un animal pouvant avoir un contact quelconque avec l'homme.

3. Traitement des bovins :

Tandis qu'en de nombreuses circonstances, les travaux utilisant les agents bactériostatiques vis-à-vis du bacille tuberculeux de type bovin restaient cantonnés à la chimioprévention, un certain nombre d'essais de chimiothérapie sont rapportés dans la littérature depuis la découverte de l'I.N.H.

Un grand nombre de publications parurent dans la presse scientifique italienne entre 1953 et 1958. Ces expériences furent conduites par Avellini, Bowardo, Brege, Frascaroli, Legori, Moretti, Mucci, Nai, Rosati et plusieurs autres auteurs.

Malheureusement, seul un petit nombre d'animaux purent être utilisés et, dans les premières années, à des doses trop faibles (au plus 4 mg/kg). Il en est résulté une incertitude sur la valeur thérapeutique du médicament. Les résultats étaient pourtant probants en ce qui concerne l'amélioration des symptômes cliniques et de l'état général.

L'opinion générale était alors, en Italie, que l'I.N.H. était efficace pour améliorer la tuberculose clinique mais non pour stériliser les lésions tuberculeuses.

Avant 1960, les auteurs étaient très sceptiques quant à l'application pratique possible de la chimiothérapie de la tuberculose bovine, le but de l'éradication de celle-ci étant de supprimer l'infection et non seulement la maladie comme pour la tuberculose humaine.

Nous allons maintenant considérer les modalités du traitement essentiellement d'après les travaux de l'école italienne et de Kleeberg, en Afrique du Sud.

MODALITÉS

a) Expérimentations en laboratoire.

Pour la plupart des auteurs, l'I.N.H. semble être le médicament le plus intéressant. Certains auteurs y associent cependant

la streptomycine, au moins pendant les premiers jours du traitement.

D'Ascani et coll. [3] utilisèrent l'I.N.H. et la dihydrostreptomycine sur des bovins tuberculeux et observèrent une diminution de la réaction à la tuberculine et, dans quelques cas, sa disparition complète.

Cerruti [16, 17] établit qu'après un traitement adéquat, 70 à 80 % des cas perdaient leur sensibilité à la tuberculine et sur 9 cas abattus on ne retrouva le bacille que dans les lésions d'un seul. Il considéra que l'administration orale du médicament était meilleure que la voie parentérale car elle assure, une concentration importante et durable du médicament dans le sang.

Cardaso [14], au Brésil, utilisa une suspension huileuse d'I.N.H. chaque jour et 10 g de streptomycine par semaine. Plus de la moitié des bovins étaient négatifs à la tuberculine après 54 jours de traitement.

Seifert [72], au Pérou, traita de bonnes vaches laitières avec 5 g par jour d'un dérivé de l'I.N.H. Il l'administra pendant 30 jours alors qu'une réaction positive à la tuberculine s'était développée depuis peu. Huit mois plus tard, plusieurs d'entre elles ne réagissaient plus.

Kleeberg [48] pense que l'on ne peut juger vraiment l'activité de l'I.N.H. si on ne connait pas l'étendue de la maladie. Pour cela, il faut reproduire artificiellement la tuberculose. Chez les bovins, la seule forme prévisible et artificiellement reproductible de la maladie est la tuberculose miliaire provoquée par des injections intraveineuses de bacilles virulents. La souche standard qu'il a utilisé était réputée pouvoir tuer des veaux de 6 semaines à la dose de 1 mg de culture humide après avoir provoqué une tuberculose miliaire aiguë du poumon.

On inocula deux génisses avec 1 mg de la souche par voie intraveineuse. Le traitement fut mis en route 4 semaines plus tard quand elles présentèrent des symptômes cliniques et des températures de 39,5° à 41°C. L'I.N.H. fut administré une fois par jour à la dose de 10 mg/kg pendant une période de trois mois.

Deux semaines plus tard l'autopsie révéla seulement 3 et 4 minuscules tubercules dans les poumons. Ces tubercules et les

ganglions lymphatiques régionaux se révélèrent négatifs du point de vue cultural. Ainsi le médicament apporta la quasi-stérilisation du poumon. Il en conclua que le rétablissement presque complet du point de vue pathologique montre la grande capacité de récupération du poumon des bovins.

Il effectua une autre expérience sur la tuberculose miliaire des bovins et caprins avec administration intraveineuse de l'I.N.H. afin de déterminer le mode d'action antibactérienne du médicament. Mycobacterium bovis, se multipliant activement, était sensible à l'action du produit. Quand le traitement commençait le bacille s'était multiplié environ 100 fois. Après une dose de 50 à 100 mg/kg d'I.N.H., le nombre de bacilles tombait à 1/35^{e} et après 10 doses de 20 mg/kg à 1/80^{e} du nombre maximum. Kleeberg en conclu que les fortes concentrations produites dans le sang et les tissus par une administration intraveineuse sont bien bactéricides.

Cette action serait particulièrement utile dans les premières phases du traitement quand le danger d'apparition d'une chimiorésistance est le plus grand à cause du grand nombre de bacilles.

En effet, comme l'a montré Jenne [42] l'assainissement d'une lésion tuberculeuse par la chimiothérapie est avant tout un problème statistique. Il faut tuer ou prévenir la multiplication de la proportion sensible de micro-organismes le plus tôt possible.

D'autres travaux récents, notamment à l'Institut Pasteur de Paris [35, 36] démontrent l'efficacité et les possibilités de fortes doses d'I.N.H.

Kleeberg [48] décrit également deux autres expériences. Dans la première il acheta 4 vaches tuberculeuses qui avaient été traitées à la ferme par 20 mg/kg d'I.N.H. pendant 80 jours. Toutes réagissaient positivement à la tuberculine. Il leur administra 20 mg/kg d'I.N.H. par voie intraveineuse pendant 2 semaines et les sacrifia. Sur trois d'entre elles il ne retrouva pas les lésions de nécrose typiques. Les ganglions lymphatiques et le tissu pulmonaire suspects de la 4^{e} vache furent mis en culture et provoquèrent les lésions typiques sur le cobaye.

Dans la seconde expérience, six vaches et génisses tuberculeuses non traitées sont achetées dans une ferme fortement infectée. Deux par deux elles furent traitées avec 20 mg/kg d'I.N.H. par

voie intraveineuse respectivement 8, 16 et 24 jours. Elles furent abattues et toutes présentèrent les lésions chroniques tuberculeuses typiques sur les poumons et divers ganglions lymphatiques. Le matériel tuberculeux de chacun des 15 organes tuberculeux fut mis en culture sur 5 milieux de LOEWENSTEIN - JENSEIN, 2 milieux de KIRCHNER - HERMANN et inoculé à 2 cobayes. Les animaux traités pendant 8 jours hébergeaient encore des bacilles tuberculeux virulents. L'administration intraveineuse d'I.N.H. pendant 16 et 24 jours rendit le bacille incultivable et réduisit fortement sa virulence pour les cobayes. Deux des animaux furent complètement débarrassés des bacilles viables. Des bacilles non viables furent décelés en grand nombre.

Cette expérience montre encore la capacité bactéricide de l'I.N.H.

De même que des essais contrôlés cliniquement ne peuvent élucider la valeur et les problèmes que pose le traitement à domicile de l'homme, les expériences dans les étables des instituts ne peuvent donner la lumière sur l'utilité et les possibilités d'application de la chimiothérapie dans les formes d'élevage.

b) Essais pratiques.

NAI et PERINI [64] traitèrent 413 bovins réagissants à la tuberculine avec 5 à 10 mg/kg d'I.N.H. *per os* ou par voie sous-cutanée pendant des périodes des 3 à 12 mois. Trois cent trois, soit 73 % des bovins devinrent négatifs à la tuberculine et 42 d'entre eux furent maintenus au contact de 271 bovins indemnes. Ils restèrent ensuite en observation pendant 6 mois à 2 ans 1/2 et jamais ni les sains, ni les bovins traités ne devinrent positifs à la tuberculine.

En 1961, l'équipe de DORMER [25] traita tous les réagissants soit 74 % d'un troupeau de 130 vaches laitières pendant une période de 27 mois. 4 à 5 mg/kg par jour d'I.N.H. pur étaient mélangés aux rations. La moyenne de l'épaississement du pli cutané lors de réaction positive passa de 7,5 mm à 3 mm.

L'autopsie de 23 cas ne révéla des lésions tuberculeuses que dans 3 seulement. Dans les rares cas où le bacille fut découvert lors d'autopsies ultérieures, il ne fut pas possible de le cultiver.

Il est clair que ces essais ont plus de valeur que les petites expériences réalisées sur un petit nombre d'animaux dans les instituts.

C'est dans cette optique que KLEEBERG [48] a entrepris des essais pratiqués sur 6 500 bovins environ, répartis en 28 troupeaux. Il a travaillé sur un tel nombre d'animaux afin que ses résultats puissent avoir une valeur statistique. Sur les 6 500 bovins, un total de 1973 (soit 30 %) se révélèrent tuberculeux et furent traités à l'I.N.H. Des autopsies minutieuses et des analyses bactériologiques furent réalisées sur 213 animaux traités.

L'appréciation des résultats fut basée essentiellement sur les découvertes épizootiologiques et bactériologiques.

Le principal avantage du travail dans la ferme a été qu'il a travaillé sur des bovins infectés naturellement. Les bovins indemnes ont servi à étudier l'épizootiologie pendant et après le traitement. Il a pu ainsi juger de l'utilité pratique de la méthode d'éradication.

Le choix d'un troupeau a été effectué selon les critères suivants; il fallait :

— que la tuberculose ait été confirmée par autopsie et qu'au moins 10 % des animaux soient atteints.

— que le propriétaire soit volontaire pour traiter son troupeau en respectant toutes les conditions et que les conditions d'hygiène soient suffisamment correctes.

La majorité des animaux infectés étaient des vaches laitières qui n'étaient gardées à l'étable que pour la traite.

Les animaux atteints de mammites tuberculeuses ou de formes pulmonaires avancées furent abattues avant le traitement. On ne prit pas de mesures particulières contre les autres maladies du bétail dans ces fermes. Il fallait perturber le moins possible les habitudes du troupeau. L'élevage des veaux fut encouragé, avec l'intention de les replacer plus tard dans les troupeaux infectés.

La désinfection des étables, des abreuvoirs et autres ustensiles fut réalisée avec de la formaldehyde à 3 %, au début du traitement, deux mois plus tard et dans certains cas, à la fin du traitement.

Pour maintenir la production laitière à un niveau satisfaisant économiquement, on a permis l'élimination et l'introduction de vaches dans les troupeaux, cette dernière opération étant effectuée après que les tuberculinations aient donné une réaction négative.

Le diagnostic et la séparation des animaux entre infectés et indemnes furent basés uniquement sur la tuberculination. Selon KLEEBERG, deux tuberculinations de tout un troupeau à deux mois d'intervalle ont toujours permis de détecter tous les bovins tuberculeux.

La séparation entre bovins indemnes et bovins infectés ne put être réalisée que dans 10 troupeaux; dans cinq troupeaux elle fut incomplète et dans tous les troupeaux elle fut supprimée à l'arrêt du traitement.

L'administration orale quotidienne de 10 mg/kg d'I.N.H. fut prescrite pendant 7 à 10 mois pour 17 troupeaux. Trois troupeaux furent traités avec 15 mg/kg par jour pendant 6, 9 et 11 mois respectivement. Six troupeaux furent traités avec 20 mg/kg d'I.N.H. par jour pendant 6 à 7 mois.

Les résultats de ces différents essais sont rapportés dans les paragraphes suivants.

RÉSULTATS

Symptomatologie.

Les symptômes cliniques des bovins tuberculeux varient en raison de l'extraordinaire variété des lésions. Souvent on n'observe même aucun symptôme. Les bovins sur lesquels a travaillé KLEEBERG comprenaient 21 % de cas de tuberculose généralisée et 33 % de cas où deux organes différents étaient atteints. Dans des cas de tuberculose pulmonaire il put observer la disparition des bruits respiratoires rudes et forts ainsi que les râles typiques dans les cavités, l'arrêt de la toux forte et sèche, la diminution puis la disparition du jetage muco-purulent. Des symptômes discrets et modérés disparurent en quatre semaines de traitement.

Un animal présentait une abcédation suppurative des ganglions parotidiens avec écoulement d'un pus jaunâtre crémeux dans lequel il put déceler le bacille tuberculeux. La suppuration s'arrêta au bout d'un mois, la peau recouvrit la lésion au bout de 3 mois de traitement et la rétractation du ganglion fut sensible à la palpation.

Des autopsies pratiquées après 8 mois de traitement ont montré qu'il ne restait du processus tuberculeux que du tissu dur et

fibreux. La guérison clinique d'une métrite aiguë tuberculeuse put être démontrée.

Une vache eut un veau atteint de lésions tuberculeuses congénitales, confirmées par l'autopsie. Elle fut traitée à la dose de 10 mg/kg par jour pendant 7 mois. Le veau suivant naquit 8 mois après la fin du traitement et se révéla indemne de l'infection.

Dans tous les cas, quelles que soient les conditions générales de l'élevage, l'état d'entretien des animaux s'améliora de façon notable. Leur robe devint plus brillante et ils gagnèrent du poids.

Quelques fermiers affirmèrent que leur production laitière avait augmenté.

Beaucoup de bovins qui présentaient de très vieilles lésions tuberculeuses furent trouvés en bon état lors de l'autopsie. Selon KLEEBERG, ceci est à rapprocher du fait que l'I.N.H. ne provoque pas seulement une amélioration de l'état des animaux traités par son action antibactérienne mais également, en partie, par une stimulation hormonale.

Influence de la chimiothérapie à l'I.N.H. sur la sensibilité à la tuberculine.

La réaction à la tuberculine est le moyen qui est considéré par la très grande majorité comme le moyen le plus sûr et le plus efficace pour contrôler l'apparition et le développement de la tuberculose bovine.

KLEEBERG [48] a étudié les variations de sensibilité à la tuberculine au cours de ses essais de chimiothérapie à l'aide de l'I.N.H.

Il espérait que l'étude de la réactivité des bovins traités serait un moyen d'observer les effets thérapeutiques de l'I.N.H.

Il a également utilisé la tuberculination pour séparer les bovins infectés des bovins indemnes et pour étudier l'épizootiologie de la maladie. Pour tous ses tests il a utilisé de la tuberculine P.P.D. dosant 70 000 unités internationales par millilitre.

Pendant la période de la chimiothérapie et ensuite, l'intervalle entre deux tuberculinations était toujours de trois mois ou plus.

KLEEBERG rapporte les réactions de 576 bovins tuberculeux avant et après l'administration de 10 mg/kg par jour d'I.N.H., recueillies pendant 2 ans. Les bovins traités à l'I.N.H. ont présenté une diminution continuelle de leur sensibilité statistiquement significative.

Les résultats montrent que plus l'administration durait longtemps, plus la réaction se rapprochait du type de la réaction négative. Les interprétations de ces résultats ont été basées plus d'après les caractères des réactions que d'après les mensurations.

Sur les 576 bovins traités pendant l'expérience 32 % présentaient une augmentation de l'épaisseur du pli cutané de 11 à 25 mm et seulement 25 % avec une augmentation de 3 à 5 mm. Après 2 ou 3 mois d'administration d'I.N.H. la réaction cutanée tendait déjà à perdre ses caractères typiques et elle devenait plus douloureuse, ressemblant alors à une réaction non spécifique.

Après 8 mois de traitement, seulement 4,5 % des bovins présentaient une réaction caractérisée par une augmentation d'au moins 8 mm de l'épaisseur du pli cutané. L'erythème local, l'exudation, la nécrose ou l'augmentation de volume des ganglions prescapulaires ne furent plus jamais rencontrés après cette période de 8 mois de traitement.

Les différentes observations montrent clairement que le traitement à l'I.N.H. des bovins tuberculeux pendant des périodes prolongées a des effets puissants quant à la diminution de sensibilité de la peau des animaux infectés à la tuberculine.

Ce fait doit être considéré comme très important, si l'on songe que le contrôle et l'éradication de la tuberculose bovine dans tous les pays où on les pratique le sont uniquement d'après la réaction à l'intradermo-tuberculination.

Pour s'assurer que les réactions à la tuberculine étaient bien significatives Kleeberg a pratiqué d'autres tests, parmi lesquels des techniques sérologiques (telles que la dérivation du complément, l'hémo-agglutination et l'hémolyse), le test ophtalmique ou conjonctival, le test appelé test au B.C.G. et le test sous-cutané ou test thermique court à la tuberculine. Il pratiqua ces tests sur 10 vaches tuberculeuses de la race de Jersey qui avaient perdu leur hypersensibilité à la tuberculine d'une façon douteuse (épaississement de 1 à 3,5 mm). Elles avaient été traitées pendant 7 à 9 mois.

Le test conjonctival fut positif dans 6 cas et négatif dans quatre. Elles réagirent toutes légèrement. Elles réagirent plus fortement au test au B.C.G. qu'à l'intradermotuberculination. Huit furent négatives au test thermique, une positive et une douteuse. L'autopsie et les examens bactériologiques montrèrent que cinq

avaient eu une tuberculose généralisée et que quatre d'entre elles hébergeaient un bacille tuberculeux vivant mais très atténué, bien qu'elles présentent des lésions tuberculeuses.

La variation du taux d'anticorps sériques fut suivie, pendant quelques mois après le traitement, à l'aide de la déviation du complément sur 80 bovins et l'hémoagglutination sur 54 bovins. La fixation du complément diminua notablement dans 30 % des cas, augmenta dans 22 % et resta inchangée dans 48 % des cas.

Les taux d'hémoagglutination diminuèrent dans 24 %, augmentèrent dans 8 % et restèrent inchangées dans 68 % des cas. Tous les bovins présentèrent simultanément une décroissance de leur hypersensibilité à la tuberculine, cependant les modifications significatives du taux d'anticorps sériques ne pouvaient être attribuées à la chimiothérapie elle-même.

Il est logique de penser que les mêmes causes qui supprimaient l'hypersensibilité cutanée à la tuberculine étaient responsables de la défaillance du test au B.C.G. et du test thermique pour détecter la tuberculose après un traitement prolongé.

L'observation selon laquelle une administration prolongée d'I.N.H. chez les bovins tuberculeux se traduit par une désensibilisation partielle ou complète a également été faite par d'autres auteurs [17, 25, 51, 64]. Ces faits ont également été observés chez le singe, le cobaye et l'homme. Hewell [39] a noté une tendance significative vers la décroissance de la sensibilité à la tuberculine précocément lors du traitement de 352 patients.

Ceci est très grave car si l'administration d'I.N.H. elle-même supprime la réaction à la tuberculine et que celle-ci n'est plus en rapport avec la présence ou non de l'infection, on ne peut plus se fier à une telle réaction pour juger de la guérison des bovins tuberculeux après chimiothérapie. Cependant, l'interprétation des résultats doit commencer par la prise en considération des nombreux facteurs connus comme pouvant diminuer ou même inverser une réaction positive chez les bovins.

La tuberculose avancée peut être exclue, étant donné que le phénomène se produit chez tous les bovins, sans relation avec l'importance des lésions, une tuberculose primaire ne provoquant parfois pas de réaction positive. C'est à rapprocher du fait que de nombreux sujets traités chez qui des foyers eucapsulés ne provoquaient plus la formation d'anticorps ont réagi négativement.

La désensibilisation, due à une répétition trop fréquente des tuberculinisations doit être exclue puisque celles-ci étaient pratiquées à des intervalles de 3 à 6 mois.

On devrait plutôt relier ce fait à une action stimulante de l'I.N.H. sur le système surrénalien. L'hyperfonctionnement de la cortico-surrénale chez l'homme est souvent associé à une réaction négative à la tuberculine.

Dans un certain nombre de cas des mycobacterium bovis viables ont été décelés sur des bovins traités et ayant réagi négativement pendant des périodes de différentes longueurs pendant le traitement. D'autres bovins dont la réaction était devenue négative pendant le traitement redevinrent positifs quand celui-ci cessa.

Il est possible que l'I.N.H., par une stimulation de l'activité de l'A.C.T.H. et l'hyperproduction de cortisone qui en découle, supprime l'hypersensibilité à la tuberculine de ces animaux. La cortisone peut faire varier la réaction à la tuberculine par trois moyens : soit par l'inhibition de la production d'anticorps ou une action de leur synthèse, soit par une diminution des lymphocytes circulant, soit encore par une suppression des réponses inflammatoires des vaisseaux et des cellules aux substances libérées lors de la fixation antigène — anticorps. Selon certains, la suppression des réactions allergiques serait un facteur favorable dans le traitement de la tuberculose.

Pour la tuberculose bovine, c'est un fait assez grave et sans doute un facteur limitant de l'application de la chimiothérapie par l'I.N.H. puisque tous les plans d'éradication sont basés sur la tuberculination.

Kleeberg [48] est cependant convaincu qu'après un délai de 6 à 12 mois après le traitement, la tuberculination a donné un reflet exact de l'état bactériologique des animaux. Il s'appuie sur une corrélation positive entre le pourcentage d'animaux trouvés guéris bactériologiquement et ceux qui avaient réagi négativement pour affirmer que : « deux tuberculinations négatives la seconde année après le traitement signifient une guérison bactériologique ».

Effectivement, quand, plus tard, il fit mettre les animaux reconnus guéris par les tuberculinations au contact d'animaux indemnes il n'y eut pas de réveil de l'infection.

Des examens bactériologiques effectués sur des bovins autopsiés aussitôt après le traitement et qui présentaient des réactions douteuses ou positives à la tuberculine au moment de l'abattage révélèrent que 62 % d'entre eux étaient indemnes de microorganismes cultivables. Ceci montre donc qu'un animal peut être indemne de microorganismes vivants longtemps avant de perdre son hypersensibilité cutanée.

Un animal n'a pas besoin d'abriter des microorganismes vivants pour être sensible à la tuberculine. Certaines lésions peuvent encore contenir des germes morts et leurs déchets longtemps après que tous les bacilles aient été tués. Jusqu'à ce que ceux-ci soient éliminés et que la production d'anticorps ne soit plus stimulée, le corps ne perd pas sa sensibilité à la tuberculine. Cela peut ainsi demander de 6 à 24 mois après le traitement.

Il semble donc que l'on puisse se fier aux résultats des tuberculinations mais seulement après un certain délai pendant lequel ceux-ci seraient beaucoup moins significatifs.

Pathologie et histo-pathologie.

Dans les expériences de KLEEBERG [48] le matériel nécessaire à ces examens fut détenu par l'autopsie de 231 bovins traités à l'I.N.H. pendant des périodes de 7 à 10 mois.

Le siège des lésions tuberculeuses était le poumon dans 80 % des cas, les ganglions lymphatiques pulmonaires et médiastinaux dans 32 %, les ganglions mésentériques dans 54 %, la plèvre et le péritoine dans 30 %, les ganglions de la tête dans 12 %, le pis dans 7 % et le foie ou les ganglions d'entrée dans 5 % des cas. Dans un tiers des cas, les poumons seuls étaient atteints, dans un autre tiers les poumons et les intestins et dans 21 % des cas on découvrit une tuberculose généralisée.

L'explication de la relative fréquence des lésions mésentériques et intestinales doit être que, lors d'élevage en plein air, la tuberculose est souvent transmise par l'eau, causant ainsi des lésions primaires au tractus digestif.

Dans 30 % des cas, on découvrit des lésions dans les poumons et non dans les ganglions régionaux, les ganglions semblant avoir une plus grande aptitude à se débarasser du matériel tuberculeux que le tissu pulmonaire.

Poumons : La réaction du tissu pulmonaire au traitement consiste essentiellement en un isolement des parties malades, un encapsulement des foyers de nécrose, la transformation, la désintégration et l'élimination des débris par l'action des enzymes et des macrophages. Elle consiste également en la formation de tissu fibreux bien délimité et en l'effondrement des lobes.

Dans les stades les plus avancés les expérimentateurs avaient parfois du mal à reconnaître le tissu pulmonaire guéri comme ayant été le siège de lésions tuberculeuses surtout lorsque les foyers de nécrose étaient absents. La zone altérée était toujours recouverte par du tissu pulmonaire fonctionnant normalement. Les quatre images les plus fréquemment rencontrées étaient : l'encapsulement des foyers de nécrose, la cicatrisation des cavités, l'effondrement des lobes et l'induration fibreuse.

Les grandes cavités, généralement ouvertes sur une bronche, n'étaient pas remplies de pus mais d'une masse gélatineuse homogène ou d'un mucus blanchâtre. Elles avaient des parois régulières, bien définies, fibreuses et plus dures que celles que l'on rencontre habituellement dans la tuberculose. Et si le traitement se poursuivait, toute la paroi était formée de tissu conjonctif.

On trouvait également des foyers de nécrose plus petits, jusqu'à 15 mm de diamètre, qui étaient bien encapsulés par du tissu fibreux, n'avaient pas de rapport avec les bronches ou les bronchioles, les débuts de nécrose pouvaient facilement être ennuclées et il n'y avait pas de signes d'inflammation, d'hyperémie ou d'œdème dans le tissu pulmonaire environnant.

Le contenu des lésions avait une consistance variable. Pendant les premiers mois de traitement il était encore doux, crémeux ou semi-calcaire; plus tard il devenait crayeux, graveleux, souvent gélatineux et toujours très sec. La couleur variait de légèrement jaunâtre à jaune ou grisâtre. Dans un certain nombre de lésions le centre était crayeux alors que le tissu de nécrose près de la capsule présentait une transformation collagène.

Ganglions lymphatiques : Les principaux ganglions tuberculeux présentaient la même réaction au traitement que le tissu pulmonaire, à savoir la disparition du tissu tuberculeux spécifique et des débris, l'encapsulement du tissu de nécrose par du tissu conjonctif et une cicatrisation.

A l'exception de petits foyers de nécrose anciens, on constatait un encapsulement très marqué et complet avec des parois de tissu fibreux blanchâtre aligné sur une épaisseur de 0,5 à 5 mm d'épaisseur dans les très grosses lésions.

La compacité du tissu de nécrose permettait habituellement l'élimination du nodule comme un tout avec de petits débris à la surface interne d'une capsule parfaitement bien définie. La couleur variait de gris blanchâtre au jaune vif; la consistance variant de bien liée à semi-calcaire à dure et calcifiée. La surface de section était soit lisse soit graveleuse.

On ne trouva jamais de signes d'inflammation ou de congestion dans le tissu lymphatique normal environnant.

Plèvre et péritoine : La présence de grappes typiques facilitait le diagnostic de tuberculose des membranes séreuses. La taille de tels nodules de nécrose était de l'ordre de celle d'un œuf de poule et étaient adhérents à la paroi interne des grandes cavités du corps.

Ils étaient généralement plus plats que lors de tuberculose non traitée et presque complètement enveloppés dans du tissu conjonctif. Les produits de nécrose étaient de même nature que pour les ganglions lymphatiques.

Dans les rares cas où le foie était atteint, les plus grosses lésions étaient bien encapsulées et les plus petites étaient cicatrisées.

La mamelle : L'auteur observa à quatre reprises une transformation complète du tissu mammaire, c'est-à-dire la disparition de tous les exudats de débris cellulaires, l'effondrement des acini, la rétraction des quartiers infectés à un quart ou même moins de leur taille initiale, le remplacement du tissu malade par du tissu fibreux.

Résultats histologiques.

L'auteur examina les matériaux pathologiques provenant de 48 organes de bovins traités, c'est-à-dire 26 poumons, 18 ganglions lymphatiques, 3 mamelles, une membrane pleurale et un utérus. Dans le tissu pulmonaire, l'absence de foyer récent, de tubercules miliaires et d'exudation des masses caséeuses dans les bronchioles était frappante. Dans 50 % des cas, les cellules épithélioïdes et géantes étaient soit absentes, soit rares quoique les foyers puissent encore être reconnus comme ayant été tuberculeux.

Dans la majorité des cas, la réaction était beaucoup plus de type lymphocytaire que dans les réactions tuberculeuses normales. On notait souvent une importante infiltration lymphocytaire. Il y avait souvent une hyperphasie des nodules lymphatiques des bronchioles.

Dans la majorité des lésions on notait une fibrose marquée. Elle était soit diffuse, soit en foyers, souvent périvasculaire, péribronchiale ou au voisinage des capsules. Les foyers de nécrose ont tous été trouvés encapsulés après 3 à 5 mois de traitement. Le contenu en était devenu épaissi, desséché et calcifié.

Les observations faites sur les ganglions lymphatiques ont également révélé un arrêt du processus tuberculeux. La zone de réaction était essentiellement constituée de lymphocytes.

Après avoir passé en revue ces résultats pathologiques et histopathologiques, on est amené à penser que les mécanismes de défense de l'organisme, sans doute stimulés par le médicament, jouent un rôle important, sinon décisif dans l'élimination de l'infection.

Résultats bactériologiques.

Ces résultats sont particulièrement importants à considérer. En effet le but d'une expérience de chimiothérapie de la tuberculose bovine n'est pas une amélioration clinique ou un éclaircissement radiologique comme chez l'homme mais bien une stérilisation de tout bacille tuberculeux vivant chez un pourcentage de bovins aussi grand que possible.

Résultats microscopiques.

La moitié des lésions ganglionnaires et deux tiers du tissu pulmonaire étaient indemnes de bacilles visibles. Pendant les premiers mois du traitement, les microorganismes étaient décelés dans les 3/4 des lésions et étaient souvent nombreux. Avec la poursuite du traitement jusqu'à 7 mois et plus, le pourcentage de lésions positives décroissait jusqu'à un tiers et généralement on ne rencontrait plus que peu de bacilles. Ils étaient encastrés dans du tissu de nécrose ou des débris cellulaires et ne se trouvaient plus dans ou près du tissu vivant.

Des variations de la morphologie des bacilles et de leur fixation du colorant acide furent fréquemment rencontrées et augmentaient avec la poursuite du traitement.

Isolement sur le milieu de culture.

Pour l'isolement à partir des lésions, KLEEBERG [48] a considéré les ganglions lymphatiques comme une entité particulière mais les lésions pulmonaires de différents types séparément. Il s'est contenté d'une simple lésion locale chez un cobaye inoculé ou une simple colonie obtenue directement ou par repiquage pour déclarer l'organe, et par suite l'animal, positif quant aux mycobacterium bovis cultivables.

Le tableau suivant donne les résultats bactériologiques et biologiques des examens effectués par l'auteur sur 383 organes de bovins tuberculeux en fonction de la durée du traitement.

DURÉE DU TRAITEMENT A L'INH	CULTURES				INOCULATIONS A DES COBAYES		
	MILIEU SOLIDE		MILIEU LIQUIDE				
	NOMBRE D'ORGANE ▲						
	examinés	positifs	examinés	positifs	examinés	donnant une tub. Générale	donnant une tub. locale
2 à 3 mois ...	47	22	50	26	46	9	
4 à 6 mois ...	49	14	50	31	40	5	3
7 à 8 mois ...	170	12	190	78	115	12	
9 à 10 mois ...	73	8	93	41	55	7	
Total	339	56	383	176	256		27

Le milieu de KIRCHNER-HERMANN s'est révélé meilleur que les milieux solides pour mettre en évidence les bacilles tuberculeux à métabolisme atténué. Le milieu de LOEWENSTEIN-JENSEN ne révélait la multiplication que des bacilles de 10 % des organes de bovins traités pendant longtemps alors que le milieu de KIRCHNER-HERMANN révélait la multiplication des microorganismes sur 42 % des organes.

De semblables résultats ont été rapportés en médecine humaine.

BARRY [85], en étudiant les exigences particulières de multiplication des souches résistantes à l'I.N.H. montra que le plasma était le seul facteur qui permettait la multiplication de toutes les souches. Le milieu de KIRCHNER-HERMANN comprend non seulement du sérum bovin mais également une tension d'oxygène plus faible que certains disent être favorable.

Examens biologiques.

KLEEBERG a inoculé un certain nombre de cobayes, variable avec les matériaux tuberculeux disponibles.

Les variations de la symptomatologie des cobayes inoculés avec la même substance étaient parfois importantes. Le tableau ci-dessus montre que la virulence de mycobacterium bovis diminue rapidement avec la poursuite du traitement.

KLEEBERG observa qu'il n'y avait aucune récupération de l'activité des bacilles à la suite du traitement; le pourcentage de cultures négatives était le même chez les animaux abattus aussitôt, un mois ou six mois après la fin du traitement.

La capacité de multiplication était fonction de la virulence de mycobactérium bovis. Des organismes pleinement virulents se multipliaient très bien, des souches faiblement atténuées donnaient quelques colonies sur milieu solide mais la plupart des souches fortement atténuées n'étaient réveillées que par le milieu de culture liquide.

Quand il eut effectué tous les examens bactériologiques et biologiques ainsi que l'évaluation de la résistance à l'I.N.H., chacun des animaux fut rangé dans une des catégories du tableau ci-dessous. Ils furent classés d'après les propriétés bactériologiques et biologiques du bacille tuberculeux rencontré. Les animaux de la catégorie à « M. bovis hautement atténué seulement » n'héber-

geaient que des microorganismes résistants à l'I.N.H. qui ne provoquaient que des lésions locales sur le cobaye. Il considère le groupe contenant seulement des bacilles non cultivables et non pathogènes ainsi que le groupe avec des lésions stérilisées ou pas de lésions visibles comme guéris bactériologiquement.

CARATÈRES DES BACILLES ISOLÉS	DURÉE DU TRAITEMENT			
	2-4 mois	4-6 mois	7-8 mois	9-10 mois
Mycobact. bovins virulent	6	3	3	2
seul[t] » » fortement atténué	4	8	19	10
seul[t] des bacilles acido-résistants non pathogènes non cultivables	3	7	27	11
seul[t] des lésions stériles et 23 cas sans lésions	7	10	52	33
Nombre d'animaux examinés	20	28	101	56
— guérison bactériologique	50 %	61 %	78 %	79 %
— réactivation possible	30 %	11 %	3 %	3,6%

La question que l'on peut se poser est de savoir si la disparition des bacilles était due au médicament, à un mécanisme immunologique ou à l'environnement spécifique de la lésion de nécrose.

On ne peut l'attribuer à des mécanismes immunologiques ordinaires, les cellules phagocytaires ne pouvant agir à l'intérieur des zones caséeuses.

Mise à part l'action du médicament, seuls les enzymes autolytiques ou un épuisement de l'énergie du bacille quand il a été immobilisé pendant plus de 6 mois, peuvent être responsables de cette disparition.

Les plus petites lésions ganglionnaires se sont stérilisées plus facilement que les grosses; la taille des lésions pulmonaires n'a pas d'importance.

L'origine des animaux a influé sur les résultats : les éleveurs les plus soigneux ont obtenu les meilleurs pourcentages de guérison et les moins soigneux les pourcentages les plus bas.

A la suite du traitement de 7 cas de mammites tuberculeuses avancées, KLEEBERG conclut que l'on ne doit jamais entreprendre ce traitement.

Il ressort de ces considérations que les résultats bactériologiques se révèlent bien meilleurs dans les cas où le traitement a duré au moins 7 mois que dans les traitements de brève durée.

On aurait cependant aimé obtenir des résultats plus satisfaisants. Il reste un nombre non négligeables d'animaux qui ne sont pas ou seulement partiellement stérilisés.

RÉSISTANCE A L'I.N.H. ET VIRULENCE DE MYCOBACTERUM BOVIS

Une des conséquences les plus inquiétantes de la chimiothérapie à grande échelle avec un seul médicament tel que l'a pratiquée KLEEBERG [48] est le développement de la résistance à ce médicament. En tuberculose humaine, on cherche à éviter la prolifération des souches résistantes en administrant simultanément deux ou trois médicaments antituberculeux.

En tuberculose bovine, l'association de l'I.N.H. à la streptomycine ou au P.A.S. rendrait la chimiothérapie inabordable au point de vue économique et techniquement inapplicable. Il faudrait injecter la streptomycine trois fois par semaine et le P.A.S. a si mauvais goût que les bêtes refuseraient rapidement de le prendre.

Il fallait s'attendre, en utilisant unquement l'I.N.H., à voir apparaître des souches I.N.H. résistantes. Chez les vaches traitées par KLEEBERG pendant 2 à 3 mois 46 % des BK étaient résistants à l'I.N.H. Chez les vaches traitées pendant 4 à 6 mois la proportion était encore de 28 %. Après 7 à 10 mois de traitement à l'I.N.H., 19 % des bêtes étaient porteuses de souches résistantes. Comme on le voit, le nombre de germes résistants diminue en fonction de la durée du traitement mais il n'est cependant pas négligeable après un traitement de longue durée, ce qui est contraire à ce que l'on observe en tuberculose humaine.

Il se pose alors un grave problème relatif à la Santé Publique. La création de souches de bacilles tuberculeux résistants chez les bovins ne constituerait-elle pas un danger pour la population humaine ? En outre ces bacilles ne se propageraient-ils pas dans d'autres troupeaux et chez d'autres espèces animales ?

On en est ainsi amené à se demander si le préjudice causé par le développement des bacilles tuberculeux résistants à l'I.N.H. dans le monde vivant ne serait pas plus important que le bénéfice que l'on pourrait tirer d'une éradication de la tuberculose bovine à peu de frais.

Pour tenter d'élucider ce problème, KLEEBERG [48] a injecté par voie intraveineuse 3 souches I.N.H. — sensibles et 17 souches I.N.H. — résistantes à 420 animaux à tuberculination négative; ces animaux étaient des veaux, des chèvres, des moutons, des porcs, des chats, des furets, des lapins, des souris et des cobayes.

Sauf chez les souris, la dose injectée de bacilles I.N.H. — sensibles a déclenché une grave tuberculose évolutive et tua la plupart des bêtes en moins de 50 jours.

Seule une des 17 souches I.N.H. — résistantes (la souche Catalase — positive) provoqua une tuberculose miliaire chez un veau et pas sur les autres animaux. Les souches catalase — négatives se révélèrent, pour ainsi dire, non virulentes pour les bovins, les porcs et les furets, et très peu pathogènes pour les moutons et les cobayes. Les souches Catalase — négatives se comportèrent comme des mutants stables et tous les veaux infectés étaient de nouveau négatifs 12 mois plus tard. Selon KLEEBERG, un des buts d'une chimiothérapie efficace serait de rendre tous les bacilles survivants I.N.H. — résistants et catalase — négatifs, car l'hôte les élimine ultérieurement. Les souches catalase — négatives sont effectivement beaucoup plus stables que les souches catalase — positives.

KLEEBERG pratiqua des inoculations sur des veaux et à d'autres animaux à l'aide de ces différentes souches. Les bacilles sensibles à l'I.N.H. causaient une tuberculose extensive, évolutive chez toutes les espèces animales et provoquaient une issue fatale en 50 jours sur le plus grand nombre. Chez les bovins, la différence de virulence entre les souches catalase positives et catalase — négatives était assez nette. Le groupe de veaux ayant reçu des

souches catalase-négatives ne présenta aucune lésion en dépit de recherches minutieuses.

Chez les chèvres et les moutons, les bacilles résistants présentaient un pouvoir pathogène nettement plus élevé; de même chez le chat.

Les souches bovines naturelles sont plus virulentes pour les cobayes que les souches humaines mais les mutants résistants à l'I.N.H. des deux catégories sont très semblables quant à l'atténuation de leur virulence.

Le pouvoir de survie des bacilles résistants à l'I.N.H. après le passage sur les animaux fut testé sur 40 poumons de bovins, chèvres, moutons, porcs et chats, en utilisant le milieu le meilleur pour l'isolement, le milieu de KIRCHNER-HERMANN. Vingt-quatre poumons avec des lésions et 16 poumons sans lésions furent étudiés. Dans huit cas avec lésions typiques, les poumons ne contenaient pas de bacilles cultivables, les autres se sont révélés positifs en culture. Dans 11 des cas sans lésions, les bacilles se révélèrent cultivables alors que les cinq autres poumons restaient négatifs.

Dans le 1er groupe, comprenant 5 moutons et 3 chats, les bacilles avaient déjà dû être éliminés par l'hôte.

Le second groupe montre que les bacilles étaient vivants mais ne stimulaient pas la formation de tubercules chez l'hôte.

Le pouvoir infectieux du lait contenant des bacilles résistants fut étudié sur des veaux nourris avec ce lait pendant 50 à 150 jours. Les veaux devinrent sensibles à la tuberculine mais on ne trouva aucune lésion à l'autopsie. On étudia le pouvoir infectieux des veaux inoculés par voie intraveineuse pour d'autres veaux en bonne santé avec deux veaux infectés et 6 témoins. Aucun des témoins ne devint positif à la tuberculination.

La sensibilité à la tuberculine induite par les souches résistantes à l'I.N.H. fut suivie sur 6 espèces. Des réactions positives furent obtenues le mois suivant l'inoculation chez 85 à 100 % des veaux, chèvres, moutons et cobayes et chez 50 % des porcs et lapins.

Chez les veaux il y avait une différence nette entre la sensibilité de la peau due aux trois types de bacilles. L'allergie existait pour les trois groupes mais pour le groupe des résistants catalase —

négatifs les réactions étaient douteuses pendant 4 mois et négatives ensuite. La masse des bacilles en tant qu'agent sensibilisant semble avoir été éliminée au bout de 3 mois.

En conclusion, les souches résistantes à l'I.N.H. catalase — négatives étaient presque avirulentes pour les bovins et les porcs et de faible virulence pour les moutons, les furets et les cobayes. Chez les chèvres, les chats, les lapins et les souris la virulence variait de forte à nulle selon la sensibilité particulière.

Par rapport à ce que l'on sait des souches humaines I.N.H. — résistantes, l'atténuation du bacille bovin semble plus marquée.

L'observation la plus importante est que l'absence de catalase est plus capitale que le degré de résistance à l'I.N.H. On admet généralement maintenant que le défaut de catalase et de peroxydase rend les bacilles plus sensibles à l'eau oxygénée qu'ils peuvent rencontrer dans les tissus de l'hôte et que c'est la raison de l'atténuation de leur virulence.

Le fait que les mycobacterium bovis naturellement catalase — négatifs soient des mutants stables doit être considéré comme d'un bon pronostic pour leurs hôtes. On peut arriver, par la sélection qui s'opère, à ne plus avoir que des bacilles résistants de très faible virulence pour les bovins. L'élimination complète de ces microorganismes dépendra ensuite des conditions pathologiques.

Ces conclusions ne peuvent malheureusement pas être généralisées et appliquées à l'homme et à Mycobacterium tuberculosis car chaque espèce réagit d'une manière qui lui est propre à l'infection.

Le fait de favoriser la sélection de souches résistantes à l'I.N.H. dont la virulence est certes atténuée mais pas nulle, pour certaines espèces en particulier, constitue certainement le plus grave danger que la chimiothérapie peut présenter et le facteur limitant le plus important pour son utilisation.

TOXICITÉ DE L'I.N.H. CHEZ LES RUMINANTS

En général, la tolérance du médicament à des doses efficaces du point de vue thérapeutique est bonne chez l'homme et les animaux.

A fortes doses, des effets neurotoxiques sont les principaux symptômes chez l'homme. Névroses optiques, convulsions, des hépatites et le coma ont également été observés après des doses massives. La dose léthale la plus faible observée chez l'homme était de 30 mg/kg. Des doses excessives et prolongées sur des animaux d'expérience provoquaient une anorexie, une perte de poids, des convulsions, du coma et de l'ictère.

Chez les bovins, la tolérence à l'I.N.H. est grande, ceci étant sans doute dû à la synthèse plus importante de vitamines dans le tractus digestif des ruminants.

Dans les essais de KLEEBERG [48], 400 bovins reçurent 20 mg/kg par jour d'I.N.H. pendant 6 à 7 mois sans présenter aucun effet nocif. Tandis que 30 mg/kg mélangés à des aliments concentrés de haute qualité étaient bien supportés par deux troupeaux de vaches de race Holstein, la même dose ne fut pas aussi bien supportée par deux autres troupeaux. La moitié des vaches jerseyaises refusèrent l'aliment complémenté par le médicament et, parmi les autres, certaines présentèrent une raideur du train postérieur pendant un court laps de temps. Raideur, tremblements et faiblesse furent observés dans d'autres troupeaux après trois mois d'administration.

SEELEMANN [71] observa une perte d'appétit et l'apparition d'excréments noirs sur un veau ayant reçu un composé contenant 50 mg/kg d'I.N.H. par jour.

Pour déterminer la dose toxique et la dose léthale, KLEEBERG [48] entreprit une expérience utilisant 11 bovins adultes, 5 chèvres et 5 moutons. La dose fut augmentée quotidiennement jusqu'à 100 mg/kg, cette dose étant administrée pendant trois jours. Le fait pathologique dominant fut une dégénérescence graisseuse du foie particulièrement sévère dans les 5 cas fatals. Les moutons présentèrent également de la cyanose, des petites tumeurs de la rate et une légère méningite.

La voie intraveineuse fut utilisée pour répondre à la question de savoir si c'était l'I.N.H. libre ou un produit de déchet du médicament qui provoquaient les effets toxiques.

Si c'était le médicament lui-même on devait s'attendre à voir apparaître les effets neurotoxiques moins de 2 heures après l'administration par voie intraveineuse et à dose moindre.

Chez tous les bovins les symptômes sont apparus 5 heures après l'administration, au moment où la concentration du médicament est maxima quelle que soit la voie d'administration.

Toida [79] a découvert que l'I.N.H. est décomposé par des enzymes en acide isonicotinique et en dérivé de l'hydrazine par le foie des bovins. La différence entre les deux seuils de toxicité selon la voie d'administration peut s'expliquer par la plus grande perte d'I.N.H. dans les fécès et l'urine après l'administration orale.

Il ressort de ces données que les effets toxiques graves n'apparaissent généralement pas lors d'administration à dose thérapeutique normale mais seulement à des doses beaucoup plus élevées et ne constituent donc pas un inconvénient de la chimiothérapie de la tuberculose bovine.

L'EXCRÉTION ET LA STABILITÉ DE L'I.N.H. DANS LE LAIT DE VACHE

La plupart des médicaments utilisés pour le traitement des vaches sont excrétés dans le lait à des degrés variables. La présence d'antibiotiques ou de produits chimiques dans le lait pose de graves problèmes du point de vue de l'hygiène publique. Les deux principaux effets nuisibles pour la santé du consommateur sont la possibilité de réponses allergiques et le développement d'une résistance des bacilles au médicament.

L'excrétion de l'I.N.H. dans le lait des vaches en lactation a été étudiée par divers auteurs. Ils ont trouvé que la concentration du médicament dans le lait était 1/4 ou 1/3 de celle que l'on mesurait au même dans le sang.

Le traitement quotidien curatif ou préventif de centaines de vaches pourrait alors entraîner une pollution du lait par le médicament.

Kleeberg [48] a fait des recherches afin de déterminer les quantités d'I.N.H. dans le lait quand celui-ci est produit et quand il est consommé. Pour ceci, il utilisa à la fois des méthodes chimi-

ques et des méthodes microbiologiques. La concentration moyenne chez 5 vaches ayant reçu 10 mg/kg d'I.N.H. était de 0,3 mg/ml après 4 heures, 0,2 mg/ml après 12 heures, 0,1 mg/ml après 17 heures et nulle 24 heures après l'administration.

Seul le taux de médicament contenu dans le lait secrété 12 à 15 heures après l'administration a une signification pratique car il correspond à l'intervalle entre deux traites donc à l'intervalle entre l'administration du médicament et la traite suivante.

Il fut établit que les niveaux de concentration de l'I.N.H. dans le lait étaient comparables à ceux du sérum en fonction du temps.

Toutes les vaches d'un troupeau avaient reçu 20 mg/kg d'I.N.H.; un litre du lait de mélange, recueilli 12 heures après l'administration contenait 0,4 mg du médicament. Les veaux qui recevaient 5 litres d'un tel lait n'absorbaient donc qu'1/100^{e} de la dose bactériostatique efficace.

On peut appliquer le même raisonnement aux hommes et aux nourissons buvant du lait frais provenant de vaches traitées. Généralement le lait provenant d'une ferme est mélangé à d'autres laits à l'usine de laiterie et la concentration du médicament est ainsi réduite à un niveau très faible. Cependant il est plus prudent de déconseiller la consommation d'un tel lait à l'état frais car il peut encore contenir des bacilles tuberculeux et pourrait ainsi contaminer de jeunes enfants.

Il semble que les procédés industriels de traitement du lait favorisent la décomposition de l'I.N.H.

Il n'a pas été observé ni d'influence de l'I.N.H. sur le goût du lait ni sur sa coloration.

L'excrétion de l'I.N.H. dans le lait ne constitue donc pas un inconvénient de son utilisation à grande échelle.

Il ressort de toutes ces données que la chimiothérapie de la tuberculose bovine à l'aide de l'I.N.H. est réalisable théoriquement si l'on prend certaines précautions telle que l'élimination préalable des cas les plus avancés. Elle assure une amélioration de l'état clinique et bactériologique, contrôlable au moyen de l'intradermotuberculination. La toxicité du médicament, pas plus que son élimination dans le lait ne posent pas de problème.

Le fait le plus inquiétant est l'apparition de nombreuses souches résistantes à l'I.N.H. Le problème est de savoir comment et avec quelles réserves on peut intégrer ce moyen d'éradication dans un plan général de lutte contre la tuberculose bovine. C'est dans cette optique que nous allons maintenant aborder l'étude de la chimioprophylaxie.

II. CHIMIOPROPHYLAXIE

1. CHEZ L'HOMME :

Nous allons d'abord passer en revue quelques publications à propos de la chimioprophylaxie de la tuberculose humaine. Celle-ci est beaucoup moins utilisée que la chimiothérapie car on lui préfère la vaccination à l'aide du B.C.G. Elle peut cependant se révéler utile dans certains cas particuliers.

Basoli et coll. [9] rapportent des résutats d'essais de prévention par l'I.N.H. administré à la dose de 10 à 15 mg/kg pendant quatre mois à des enfants positifs ou négatifs à la tuberculine avec ou sans association aux vitamines B2 et B6. Ils n'observèrent pas de réaction secondaire mais, au contraire, un effet entrophique sur tous les sujets.

Nasta et coll [65] ont utilisé la chimioprévention en association avec la vaccination au B.C.G. Les faits que relatent les auteurs semblent montrer qu'on peut effectuer, chez les enfants très exposés aux contaminations, une vaccination par le B.C.G. buccal en même temps qu'une chimioprophylaxie et cela, même en utilisant comme vaccin du B.C.G. sensible à l'I.N.H. « Il faut croire, disent-ils, que les quelques germes qui ne subissent pas l'action inhibitrice de l'I.N.H. sont suffisants pour stimuler, chez l'homme, la réponse immunitaire ».

Dormer [24] rapporte ses propres essais à ce sujet. A partir de septembre 1955, la prophylaxie à l'I.N.H. a été utilisée pour les aides soignantes non-européennes de l'hôpital pour tuberculeux de Durban (Natal, Union Sud-Africaine). Celles-ci étaient au nombre

de 600 dont 16 % étaient tuberculino-négatives lors de leur entrée. Aucun cas de tuberculose n'a été décelé dans ce groupe au cours des deux années suivantes; un seul cas au cours de la 3e année et 3 cas au cours de la 4e année. On a constaté que 32 % des aides ne prenaient leur I.N.H. que de façon irrégulière.

Comstock [20] rapporte les résultats d'un an d'observations qu'il a faite dans une région sous-développée de l'Alaska dont 3047 habitants reçurent à titre préventif 5 mg/kg d'I.N.H. par jour et 3017 des placebos.

L'auteur estime que l'I.N.H. a prévenu des manifestations sérieuses de tuberculose dans 70 % des cas environ.

Farina [29] expose les résultats de l'enquête effectuée chez les écoliers de la région de La Spezia (Italie du Nord), utilisant la cuti-réaction et la radio-photographie. Il analyse les résultats par rapport à ceux que l'on a obtenu dans les zones voisines. Il souligne les excellents résultats obtenus par la prophylaxie à l'I.N.H. selon la méthode d'O. Zorini [86] (10 mg/kg/jour en 3 prises quotidiennes). La chimioprophylaxie a été appliquée à des groupes sélectionnés de sujets exposés à la contagion dans les familles et les écoles. Ces groupes de personnes comprenaient tous les enfants de moins de 5 ans dont la cutiréaction est positive et les adolescents de familles où existait un terrain constitutionnel prédisposé, en particulier lorsqu'il s'agissait d'individus vivant avec des malades tuberculeux. Il faut attendre un résultat également favorable chez les adultes qui ont souffert de tuberculose, chez les tuberculeux pouvant avoir des rechutes ainsi que les malades atteints de silicose et chez les mineurs travaillant dans les mines de fer.

Ferebee [30] rapporte d'autres preuves de l'efficacité de l'I.N.H., administré à titre préventif. La moitié de la population de 27.924 malades mentaux, répartis dans divers hôpitaux, a reçu des placebos et l'autre moitié 5 mg/k d'I.N.H. par jour. En 12 mois, dans le groupe I.N.H. on enregistre 4 cas de tuberculose et dans le groupe placebos 21 cas. A l'entrée de l'hôpital il y avait des cutiréactions fortement positives et des anomalies radiologiques.

Egsmose [28] rapporte les résultats d'un essai d'administration d'I.N.H. à des personnes en contact avec des malades atteints de tuberculose pulmonaire évolutive. L'expérience est menée au sein d'une population rurale du Kenya économique faible, répartie

en 125 groupes familiaux, vivant au contact permanent de tuberculeux pulmonaires dont les expectorations contiennent des bacilles tuberculeux. Pendant un an, 399 d'entre eux reçoivent en une seule prise quotidienne 5 à 10 mg d'I.N.H. par kilogramme de poids, les autres reçoivent un placebos de même apparence.

Dans chaque groupe, la détermination de l'allergie tuberculinique, l'examen radiographique et la recherche du bacille tuberculeux par examen direct ou par culture, ont été effectués au début de l'enquête puis régulièrement pendant la période d'observation de 2 à 4 ans.

L'examen comparatif de la morbidité par tuberculose pulmonaire dans chaque groupe durant la première année d'observation atteste l'efficacité de la prophylaxie par l'I.N.H. Dans le groupe témion 27 personnes contractent une tuberculose au cours de la première année d'expérimentation et chez 17 d'entre elles apparaît une expectoration bacillifère. Dans le groupe soumis à la prophylaxie, 6 personnes deviennent tuberculeuses, la recherche du bacille tuberculeux dans les expectorations est positive pour deux d'entre elles. Lorsqu'on cesse l'administration de l'I.N.H., après un an, 3 nouveaux cas de tuberculose apparaissent dans ce groupe et 6 dans le groupe ayant reçu le placebos.

Les auteurs proposent donc l'administration systématique d'I.N.H. à titre préventif, aux personnes et particulièrement aux enfants, que la nécessité de leur condition d'existence expose à des contacts répétés avec des tuberculeux.

Ces observations suffisent à démontrer l'efficacité de la chimioprophylaxie de la tuberculose humaine par l'I.N.H.

L'inconvénient est que, comme l'a montré Debre [23] le traitement chimioprophylactique de l'infection initiale empêche l'immunité de s'installer. La chimioprévention ne peut donc constituer qu'une protection provisoire, sinon il faudrait la combiner à d'autres méthodes, comme la vaccination à l'aide du B.C.G.

La chimioprophylaxie antituberculeuse a donc sa place à côté de la vaccination et de la prophylaxie non spécifique qui constituent encore, aujourd'hui, les bases de la prophylaxie de la tuberculose.

Nous allons maintenant chercher à savoir si cette chimioprophylaxie peut rendre les mêmes services en matière de tuberculose bovine.

2. CHEZ LES BOVINS :

Quoique le nombre de pays indemnes de la maladie soit actuellement croissant, de nombreux autres sont encore en plein programme d'éradication ou au stade de projet. La plupart de nos connaissances sur la chimioprévention de la tuberculose bovine viennent de ces pays.

Les études ont été faites avec l'isoniazide et les rapports en viennent d'Italie, d'Allemagne, d'U.R.S.S., de Tchécoslovaquie, de Pologne, de Turquie, du Pérou et d'Afrique du Sud.

Seul l'I.N.H. fut étudié, en raison de sa haute spécificité, sa faible toxicité pendant de longues périodes et son faible prix.

Modalités.

C'est à l'école vétérinaire italienne qu'il faut attribuer le mérite d'avoir, la première, fait des expériences de prophylaxie de la tuberculose bovine à l'aide de l'I.N.H.

A Pérouse, Badali [4, 5, 6, 7] et Rosati et coll. [67, 68, 69] ont fait des expériences sur la chimioprévention de la tuberculose bovine depuis 1952. Ils utilisèrent 43 veaux à l'Institut de Pérouse et 6 troupeaux infectés. Employant 4 mg/kg d'I.N.H. *per os* ou par voie sous-cutanée pendant 60 jours, ils exposèrent quatre animaux traités et 5 témoins faisant la tuberculose, aucun des veaux protégés ne devint positif à la tuberculination ni ne présenta de lésions tuberculeuses.

C'est ce qu'ils ont appelé la chimioprophylaxie passive. Elle correspond à la « chimioprévention » de Debre ou à la « chimioprophylaxie primaire » de Mac Dermott.

D'autres auteurs ont fait des recherches en ce sens.

Moretti et Pedini [62, 63] rapportent la prévention de la tuberculose par injection intra-musculaire de 10 mg/kg d'I.N.H. Quatre veaux traités ont une réaction négative à la tuberculine et une absence de lésions à l'autopsie tandis que les quatre sujets témoins deviennent infectés au cours des contacts.

Castellani et coll. [15] maintiennent 15 veaux en contact étroit avec une vache tuberculeuse pendant 100 jours et en traitent 10 d'entre eux d'abord avec 10 mg/kg puis avec 5 mg/kg d'I.N.H.

Présentant encore une réaction négative à la tuberculine les 10 veaux furent abattus trois mois plus tard, de même que les témoins. Ces derniers étaient tuberculeux alors que les veaux protégés par l'I.N.H. présentaient seulement une hypertrophie ganglionnaire. Aucun bacille viable ne put être isolé.

Une expérience semblable fut réalisée par Montemagno et Sacchi [59] mais 90 jours après la première exposition les trois veaux protégés avec succès furent de nouveau placés dans une atmosphère contaminante. Leur réaction à la tuberculine resta négative alors que celle des témoins devint positive.

Bartmann [8] rapporte des expériences effectuées à Kiel dans lesquelles 10 mg d'un dérivé ferreux de l'I.N.H. administrés quotidiennement ou tous les 2 jours suffisaient à protéger des veaux contre une infection par voie respiratoire ou orale. Chacun des 14 témoins devint positif à la tuberculine tandis que 22 des 24 veaux traités demeurèrent négatifs.

Des expériences ont également été effectuées avec des taurillons comme témoins dans deux fermes; 34 génisses étaient exposées à l'infection naturelle et traitées par 4,5 mg/kg de ce dérivé ferreux de l'I.N.H. La préventon commença à la 4e semaine de vie pour 19 veaux, 18 restèrent négatifs, le seul qui fit défaut avait été infecté in utero. Pour 15 veaux l'administration commenca entre la 6e et la 12e semaine de vie, trois d'entre eux devenaient positifs à la tuberculination. On voit que le résultat est d'autant meilleur que la protection commence plus tôt.

A Prague, Kubin et coll. [50] inoculèrent 5 veaux en bonne santé avec 10 mg d'un filtrat virulent de mycobacterium bovis par voie intraveineuse. Ils traitèrent quatre d'entre eux avec 15 à 20 mg/kg d'I.N.H. par voie orale, 3 fois par semaine. On ne put retrouver de lésions tuberculeuses sur les veaux protégés par une administration de deux mois d'I.N.H., alors que le veau témoin fut atteint d'une tuberculose généralisée.

Dormer [25], en Afrique du Sud, dirigea une expérience sur des vaches laitières. Il fit soumettre un troupeau de 120 vaches comprenant 74 % d'animaux tuberculeux au traitement à l'I.N.H. La dose était de 5 mg/kg pour des vaches et 20 mg/kg pour les veaux sous forme de comprimés ou en mélange avec l'aliment

concentré. Aucune autre mesure ne fut prise quant à l'organisation générale du troupeau tant en ce qui concerne l'hygiène que l'isolement. Durant deux ans et demi 70 veaux sont nés et sont restés négatifs aux tuberculinations successives.

Spryszak [73, 74, 75], en Pologne, rapporte deux séries d'expériences utilisant la chimioprévention pour l'éradication de la tuberculose. Vingt-cinq veaux furent inoculés par voie intraveineuse avec 5 mg de mycobacterium bovis et reçurent du lait contenant des bacilles tuberculeux. Vingt furent traités avec 15 mg/kg d'I.N.H. pendant 4 mois. Au bout de 5 semaines, 17 réagissaient négativement à la tuberculine, deux étaient douteux et un positif. Plus tard, ils réagirent tous négativement à la tuberculine et sur 10 animaux abattus, aucun ne présenta de lésion macroscopique de tuberculose. Il faut faire remarquer que la souche utilisée n'était pas très virulente puisqu'elle ne tua qu'un témoin et seulement au bout de 3 mois.

Lors d'une autre expérience, on donna du lait contaminé à 30 veaux dont 18 d'entre eux furent traités avec 20 mg/kg d'I.N.H. tous les deux jours. Tous les animaux traités réagirent négativement à la tuberculination.

Une expérience fut pratiquée dans une ferme d'état comprenant 315 bovins. Quatre-vingt-huit animaux tuberculeux furent progressivement remplacés par le bétail sain. Les veaux nouveaux-nés et ceux qui étaient achetés reçurent 20 mg/kg d'I.N.H. tous les deux jours dans du lait non bouilli provenant de la partie infectée du cheptel. Les veaux que l'on ne désirait pas élever servirent de témoins et s'infectèrent. Les génisses reçurent ensuite 25 mg/kg d'I.N.H. tous les 3 jours puis 30 mg/kg une fois par semaine. En juin 1963, soit 2 ans 1/2 après le début de l'expérience, le chejtel pouvait être déclaré indemne de tuberculose.

Andruscenko [1], en U.R.S.S., a pu protéger 98 % des animaux traités contre l'infection à l'aide de 5 à 7,5 mg/kg/jour d'I.N.H.; en effet, sur 18 animaux protégés, seulement deux deviennent positifs à la tuberculination.

Seifert [72] rapporte l'assainissement en 5 ans d'un cheptel de 800 bovins fortement infecté au moyen de la chimioprévention et du remplacement progressif. La séparation des jeunes bovins indemnes des vaches tuberculeuses n'était pas commode du fait des conditions locales et des problèmes de personnel.

Toutes ces expériences ont semblé donner des résultats satisfaisants mais les animaux protégés ne le sont que pendant la période d'administration du médicament.

Rosati et Badiali [68] ont fait d'autres expériences dans le but d'obtenir une immunité durable, ce qu'ils ont appelé une « chimioprophylaxie active » (participation active de l'organisme lui-même par la mobilisation de ses défenses naturelles). Les différentes recherches ont été pratiquées en employant la méthode d'administration de l'I.N.H. par cycles comme l'a créée O. Zorini [86] en pathologie humaine.

Le plan général de toutes les expériences a été le suivant :

a) exposition à la contagion tuberculeuse pour provoquer la rencontre d'un organisme réceptif avec la mycobactérie;

b) administration de l'I.N.H. selon la méthode par cycles : c'est-à-dire 3 périodes d'administration chacune de deux mois environ, espacées de périodes de repos à peu près de même durée;

c) réinfection (contact avec des bovins affectés de tuberculose ouverte ou bien infection expérimentale) des animaux traités pour déceler l'éventuel développement de la défense antituberculeuse (avec introduction de nouveaux sujets au cours de l'expérience).

Dans une première série d'expériences ils ont administré le médicament à des taux dont le virage allergique ne s'était pas encore produit, l'infection fut jugulée mais l'immunité ne s'est pas installée.

L'important est de pouvoir saisir le stade initial de l'infection pour intervenir ensuite par la méthode du traitement cyclique.

Au cours d'autres expériences ils ont traité des veaux lors de leur virage allergique, environ deux mois après l'exposition à l'infection. Les animaux se sont révélés négatifs à la tuberculination. Dans une des expériences ils prirent comme animaux témoins des veaux vaccinés au B.C.G. Ensuite tous les veaux ont été réinfectés artificiellement par inoculation d'une souche virulente de bacille. L'état général des animaux non protégés se dégrada rapidement alors que celui des sujets protégés, soit par l'I.N.H., soit par le B.C.G., demeura bon. L'examen anatomo-pathologique des veaux abattus deux mois après l'infection artificielle a fourni des éléments vraiment décisifs. Les sujets témoins non protégés ont pré-

senté une tuberculose généralisée. Les veaux soumis à l'I.N.H. ou vaccinés au B.C.G. n'ont pas présenté de lésions macroscopiquement visibles ou bien des lésions extrêmement légères.

Ces travaux donnent des renseignements intéressants mais ne nous renseignent pas sur l'application pratique car ils ne sont pratiqués que sur des effectifs réduits.

A ce point de vue les expériences de KLEEBERG [47], en Afrique du Sud, peuvent se révéler plus intéressantes car il a travaillé sur 6.500 bovins.

Dans toutes ses expériences la dose d'I.N.H. administrée était de 10 mg/kg de poids vif, administré *per os,* soit sous forme de poudre cristalline pure, soit sous forme de tablettes écrasées ou dissoutes dans l'eau.

Il enquêta d'abord sur l'infection naturelle par aérosols en utilisant 4 veaux dont un témoin puis sur 5 veaux dont 2 témoins qu'il a infectés par absorption de lait virulent. Les veaux témoins présentèrent des lésions alors que ceux qui avaient été traités à l'I.N.H. n'en présentèrent pas.

Il réalisa une expérience pour établir la durée de prévention continuelle nécessaire pour stériliser des veaux infectés artificiellement. Soixante veaux inoculés chaque jour avec 0,4 mg per os d'un mélange de culture de 4 souches virulentes. Les témoins mis à part, ils furent traités avec 10 mg/kg d'I.N.H. par jour pendant différentes périodes à partir du premier jour de l'infection.

Après une période d'observation de 3 mois tous les veaux furent sacrifiés et des examens bactériologiques furent pratiqués.

Les résultats ont montré qu'une administration continuelle d'un mois pendant et après l'infection n'était pas suffisante pour débarasser tous les animaux du bacille tuberculeux. Mais une administration continuelle pendant 2 ou 3 mois parait devoir donner les résultats escomptés quant à la stérilisation complète; les réactions négatives à la tuberculine pendant 5 mois semblant le confirmer.

Des essais pratiques ont été réalisés dans différentes fermes. L'administration du médicament a toujours été fait par les fermiers eux-mêmes. Après une tuberculination de tout l'effectif, le cheptel était divisé en infectés et en indemnes. Les propriétaires s'engagèrent à administrer le médicament selon les normes pres-

crites. L'administration ne fut contrôlée en permanence que dans quelques fermes dans les autres, la surveillance n'était effectuée que par des visites fréquentes. La séparation des deux groupes d'animaux fut rarement complète.

Dès qu'il apparu qu'une période de deux mois était suffisante, tous les nouveaux troupeaux ne reçurent le traitement que pendant cette durée.

Nous allons maintenant prendre en considération les résultats de ces essais en insistant particulièrement sur l'influence qu'ils ont eu sur l'épizootiologie de l'infection.

Résultats : epizootiologie.

La possibilité d'assinir des élevages infectés naturellement a été démontrée par Badiali et Barcaccia [6] dans deux élevages. Dans ces deux élevages, des sujets cuti-négatifs ont été traités, ainsi que des veaux nouveaux-nés qui vivaient avec des animaux malades. Les malades ont été éliminés progressivement et aux mieux des exigences économiques de l'élevage. Les étables ont été consdérées comme assainies lorsque le dernier animal infecté a été éliminé et après que l'on y eut pratiqué les désinfections adéquates. De nombreuses tuberculinations ont été pratiquées tous les 6 mois, dont la dernière, 8 mois après la fin du traitement; le résultat en a toujours été négatif.

Seelemann et Buschiel [71] communiquent également leurs résultats. Leurs essais ont été pratiqués dans quatre élevages, où ont été traités, dès leur naissance, (avec 10 mg/kg par jour d'I.N.H.), des veaux auxquels servaient de témoins des sujets non traités.

Alors que les témoins devenaient positifs à la tuberculine après des laps de temps variables de cohabitation avec les animaux infectants, des tuberculinations répétées ont permis de constater que des groupes importants de veaux soumis au traitement demeuraient indemnes.

Les résultats des essais pratiques de Kleeberg [48] nous donnent des renseignements intéressants à cause du grand nombre d'animaux qu'ils ont concerné. Quelques uns sont donnés par le tableau suivant :

TROUPEAUX	NOMBRE DE B.V. TUB.	NOMBRE DE B.V. INDEMMES TRAITÉS	DURÉE DU TRAITEMENT EN MOIS	NOMBRE DE B.V. DEVENUS >0 A LA 1 r TUB. DE CONTROLE	NOMBRE DE B.V. DEVENUS >0 + TARD	DURÉE DE SURVEILLANCE EN ANNÉES
n° 1	79	50	8	1	0	1 ½
2 *	66	7	9	2	0	1
3	26	34	5 ½	0	0	3
4	68	66	8	13	0	4
5 *	157	160	2	6	1	2
6 *	134	35	3	1	0	5
7	86	66	5	2	0	1 ½
8	56	26	2	0	0	1
9	61	108	2 ½	7	1	3
10	54	79	2	1	0	2
11	14	66	2	4	0	1
12	34	30	2	1	0	1 ½
13	42	66	2	7	0	1
14	69	260	2	4	0	1 ½
15 *	161	100	2	15	0	3
16	57	314	2	5	0	1
17	34	203	2	5	0	2

* Fermes où le groupe infecté mais où le même personnel que pour le groupe indemne travaillait.

La première remarque que l'on peut faire est que l'on a retrouvé un certain nombre de nouveaux réagissants lors de la première tuberculination de contrôle, 2 à 3 mois plus tard, du bétail auparavant négatif. KLEEBERG pense que la majorité de ces cas était infectée depuis peu et se trouvait encore en phase de préallergie lors de la tuberculination destinée à séparer les sujets infectés des sujets indemnes. Il ne considère pas ces nouveaux réagissants comme des cas insuffisamment protégés. A l'appui de cette affirmation il dit que si cela avait été le cas, de plus nombreux cas auraient dû être détectés au cours des longues périodes de surveillance qui suivirent. KLEEBERG pense que la voie d'administration n'a pas d'importance, de même que le rythme d'administration, ceci étant à rattacher au fait qu'il n'y a pas de pic de concentration sanguine à la suite de l'administration. Etant donné la multiplication lente du bacille tuberculeux, on explique facilement qu'une administration tous les 2 ou 3 jours soit aussi efficace qu'une administration quotidienne.

Il apparaît, à la suite de ces travaux, que la chimioprophylaxie à l'I.N.H. est efficace pour protéger les bovins en milieu infecté.

Il reste à savoir dans quelles conditions ont peut l'employer.

III. CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES
INTÉRÊT PRATIQUE

1. CHIMIOTHÉRAPIE :

Il est évident que, pour des raisons pratiques, le traitement de la tuberculose des bovins ne peut être pratiqué dans les mêmes conditions que celui de l'homme.

Alors que l'on recommande une période de repos dans la première phase du traitement de l'homme, les bovins sont soumis à un surmenage zootechnique permanent.

La durée de 18 mois que la plupart des physiologues considèrent comme minimale ne peut évidemment pas être retenue pour les bovins.

Et surtout, ce qui est le plus grave, on est réduit à n'utiliser qu'un seul médicament, l'isoniazide, étant donné le coût élevé et les modes d'administration plus délicats des autres antituberculeux.

Le risque est donc grand de favoriser une sélection des mutants résistants à l'I.N.H. et, parsuite, non seulement dangereux pour l'hôte mais également pour les autres animaux et pour l'homme.

C'est ce qu'ont relevé Bernard, Goret et Toma [11] quand ils ont qualifié les expériences de Kleeberg sur le traitement de la tuberculose bovine par l'I.N.H. de « malencontreuses et inopportunes ». Ils se basent principalement sur l'argument suivant :

il existe au sein de toute population bacillaire normale, sensible à un antituberculeux donné, une certaine proportion de mutants antibiorésistants. Ce fait entraîne, selon eux, trois conditions impératives pour le traitement de toute tuberculose :

— nécessité, avant de traiter, de rechercher la proportion de ces bacilles mutants par rapport à la population totale et de comparer avec la proportion existant dans une souche normale pour chaque antituberculeux;

— nécessité impérieuse de traiter un organisme atteint par une souche « normale » de bacilles tuberculeux, à l'aide, non pas d'un seul antibiotique, mais d'une association d'au moins deux antituberculeux pour éviter la sélection des mutants antibiorésistants aux dépens des bacilles sensibles. C'est encore plus important pour les formes graves; en effet, plus les lésions sont étendues, plus le nombre des mutants sera grand et plus les chances de stérilisation seront faibles;

— nécessité d'effectuer un traitement de longue durée, au moins 18 mois selon la majorité des phtisiologues. Pour cela ils se sont basés sur le fait que des bacilles tuberculeux peuvent se trouver en état de métabolisme fortement ralenti et être, de ce fait, insensibles à tout antibiotique. Comme ils peuvent rester dans cet état pendant plusieurs mois, il faut prolonger le traitement suffisamment longtemps pour être certain de les atteindre lors de leur réveil.

Ils pensent que l'on ne peut respecter ces conditions pour le traitement de la tuberculose des animaux, et plus particulièrement de celle des bovins. Le traitement de 7 mois, tel que le recommande Kleeberg [48] est trop court et de plus l'utilisation d'un seul médicament est très dangereux pour l'hygiène publique. Ils en concluent que ce traitement est à proscrire.

Kleeberg objecte que les bacilles isoniazido-résistants sont pratiquement dépourvus de virulence. C'est prouvé en ce qui concerne le cobaye, moins certain en ce qui concerne les bovins et encore moins pour l'homme.

Il pense détecter les animaux porteurs de telles souches de bacilles au moyen d'intradermo-tuberculinations pratiquées régulièrement. Mais ces tuberculinations donnent des résultats qui ne sont pas exempts de défaillance, surtout pendant la durée du

traitement à l'I.N.H.; ce dernier semble faire diminuer la sensibilité cutanée à la tuberculine et, de ce fait, plus au moins fausser la réaction.

Ainsi ce traitement ne donne pas des résultats absolus, mais seulement approximatifs. Il ne peut être incorporé à un plan général d'éradication de la tuberculose qui se fixerait pour but une élimination rapide et absolument complète de l'infection.

Il ne peut être utilisé que comme palliatif, comme mesure provisoire pour faire diminuer le taux d'infection.

2. CHIMIOPROPHYLAXIE :

Si comme nous l'avons montré ci-dessus le traitement des cas déclarés de tuberculose bovine n'est pas recommandable, on peut être tenté de mettre à profit l'activité néanmoins remarquable de l'I.N.H. sur le bacille tuberculeux pour protéger des animaux indemnes.

Il est clair en effet, qu'un des buts les plus importants dans un plan d'éradication, comme certains l'ont indiqué pour la tuberculose humaine, est de prévenir le développement de nouveaux cas.

Les inconvénients que nous avons relevé ci-dessus à propos de la chimiothérapie peuvent également se présenter, à un degré moindre, pour la chimioprophylaxie. En effet si on a besoin d'avoir recours à cette méthode c'est que des bacilles tuberculeux seront présents et qu'il y aura le même risque de sélection des mutants antibiorésistants que lors du traitement.

Il apparaît donc qu'un pays qui a réussi à se débarasser, au moins en partie, des tuberculoses animales et humaine n'a pas intérêt à recourir à cette méthode qui, si elle peut lui rendre des services peut également être à l'origine de dangers graves, jusqu'alors inconnus pour lui. Kleeberg affirme pourtant qu'un des buts du traitement est de rendre tous les microrganismes survivants, résistants à l'I.N.H. On comprend facilement que cette conception est plus que contestable et controversée.

Si on doit considérer cette méthode comme un pis-aller pour les pays évolués, ayant réussi à améliorer leur taux d'infection, elle

peut cependant rendre des services pour les pays qu n'ont pas commencé l'éradication de la tuberculose bovine et où la tuberculose humaine est à peine contrôlée.

En voulant appliquer les méthodes coûteuses mais radicales qui ont réussi aux pays évolués économiquement, aux pays moins favorisés on risque de ne rien faire du tout ou à demi-mesures.

Il vaut donc mieux, quand c'est la seule éventualité réalisable, employer une méthode qui a une efficacité certaine mais de graves inconvénients que ne rien faire du tout.

L'emploi de cette méthode permettrait de continuer un élevage normal et de faire l'économie de produits d'origine animale, si précieux pour ces pays précisément.

3. APPLICATIONS PRATIQUES :

Nous allons voir dans quelles conditions on peut mettre à profit le bénéfice de la chimioprophylaxie de la tuberculose bovine à l'aide de l'I.N.H.

Lorsque l'on décide de mettre en œuvre un plan d'éradication avec abattage des réagissants, la chimioprophylaxie pourrait rendre de grands services en remplacement de l'isolement des réagissants.

En effet, lorsque le pourcentage de réagissants est important, l'isolement supposerait la construction de nouvelles étables et de nouvelles clôtures donc des frais importants.

L'administration de l'I.N.H. aux animaux indemnes permettrait de les protéger de la contamination. Le coût de l'opération serait minime puisqu'on a calculé que l'administration de 10 mg/kg par jour d'I.N.H. à une vache pendant 60 jours revient à 10 F.

Cela permettrait de n'éliminer les réagissants que progressivement, quand chaque vache aurait terminé sa lactation par exemple, sans trop perturber les conditions d'élevage.

Elle pourrait également permettre un élevage satisfaisant des veaux en milieu infecté. Les expériences de KLEEBERG ont mon-

tré que l'on peut même donner du lait de vaches tuberculeuses à des veaux sous I.N.H. sans dommages pour eux. Ces veaux recevraient 20 mg/kg par jour d'I.N.H. pendant toute la période d'exposition. Là encore, le coût de l'opération serait extrêmement réduit.

L'élevage des veaux est particulièrement important quand on a besoin de génisses pour remplacer les vaches que l'on élimine.

Il faut préciser que, pour toutes ces applications pratiques il serait préférable d'utiliser la chimioprophylaxie passive, c'est-à-dire l'administration du médicament aussi tôt que possible et pendant toute la durée de l'exposition à la contamination; la chimioprophilaxie active de Rosati et Badiali est d'un maniement trop délicat pour être appliquée sur une grande échelle.

Ainsi la chimioprophylaxie pourrait rendre de grands services et atténuer la rigueur de la méthode américaine d'éradication par abattage immédiat de tous les animaux réagissants.

La chimiothérapie pourrait être appliquée à des cas très particuliers et très limités, à des animaux de très grande valeur ou lorsqu'on ne peut absolument pas éliminer les réagissants.

Cette opération serait particulièrement délicate. Il faudrait d'abord être certain de la compétence et de la bonne volonté de l'éleveur.

S'il jugeait utile de pratiquer la chimiothérapie, malgré les graves réserves énoncées ci-dessus, le vétérinaire aurait également une tâche très délicate; d'abord il devrait faire un diagnostic précis pour séparer les animaux infectés et qui seraient soumis à la chimiothérapie et les animaux indemnes qui ne seraient soumis qu'à la chimioprophylaxie. Le traitement devrait durer au moins 7 mois, à la dose de 20 mg/kg par jour d'I.N.H. pendant les quatre premiers mois et 10 mg/kg pendant les trois mois suivants.

Avant de commencer le traitement le vétérinaire devrait diagnostiquer les cas de mammites tuberculeuses et de tuberculoses avancées du poumon et les éliminer. Il devrait pratiquer des tuberculinations de contrôle bisannuelles pendant au moins deux ans à la suite du traitement. Les animaux réagissants devraient alors être éliminés.

Le vétérinaire devrait surveiller que l'on n'introduise aucun animal sans son contrôle ni qu'on n'éliminera pas d'animaux en cours de traitement. Il devrait veiller à ce que le lait des animaux traités ne soit jamais consommé à l'état frais.

Ainsi, l'encadrement vétérinaire devra être encore plus important que pour les autres méthodes et c'est une raison supplémentaire pour cantonner cette méthode à des cas très limités.

CONCLUSION

L'isoniazide a une efficacité antituberculeuse remarquable.

Il est largement utilisé dans le traitement de la tuberculose humaine; à de rares exceptions près, on l'emploie en association avec d'autres médicaments antituberculeux, principalement pour éviter le développement d'une dangereuse chimiorésistance.

Contre la tuberculose bovine, on est pratiquement réduit à l'utiliser seul et c'est ce qui réduit considérablement son champ d'applications pratiques.

La chimiothérapie présente, alors, de graves dangers et est, de ce fait, très délicate à appliquer. Il serait dangereux de recommander son utilisation à grande échelle.

La chimioprophylaxie est moins dangereuse et d'un maniement moins délicat. Elle peut rendre des services aux pays qui ne peuvent « se payer le luxe » de la très coûteuse méthode américaine d'éradication de la tuberculose bovine.

Nous pensons cependant qu'il serait dangereux de partager l'optimisme de certains auteurs qui considèrent cette méthode comme révolutionnaire. Elle ne peut servir que comme méthode d'appoint; le but de l'éradication de la tuberculose bovine devant être non seulement d'améliorer les productions animales mais avant tout d'améliorer les conditions de l'hygiène publique.

Vu, *le Professeur de l'Ecole,*
Rapporteur,
P. SAURAT

Vu, *le Directeur*
de l'Ecole Vétérinaire,
R. FLORIO

Vu, *le Doyen,*
LAZORTHES

Vu, *le Président,*
DELAUDE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.

Toulouse, le 8 janvier 1969.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
G. RICHARD

BIBLIOGRAPHIE

[1] Andruscenko (V.V.), 1962. — Chimtoprofilaktyka tuberkul'ozn. *Socialist tvaryunyctvo Kyiv* 34, 57.

[2] Andrejew (A.), Gerney-Rioux et Tacquet (A.), 1959. — Inhibition de la peroxydase par l'INH et destruction de l'INH par la peroxydase. *Bull. Soc. chim. biol.*, (Paris), 41, 1047.

[3] D'Ascani (E.) e Micozzi (G.), 1961. — L'idrazide dell'acido isonicotinico sola od associata alla diidrostreptomicina nella chemioprofilassi della tuberculosi. *Zooprofilassi*, 16, 7.

[4] Badiali (L.), 1954. — L'idrazide dell'acido isonicotinico nella tubercolosi, esperimento di profilassi. *Vet. Ita.*, 5, 7.

[5] Badiali (L.), 1958. — La chemoprofilassi della tubercolosi bovina con isoniazide attraverso esperimenti eseguiti in Germania. *Vet. Ita.*, 9, 995.

[6] Badiali (L.) e Barcaccia (E.), 1959. — La chemioprofilassi nella tubercolosi bovina. Prime proue pratiche di risonamento. *Vet. Ital.*, 10, 292.

[7] Badiali (L.), 1961. — Weitere Versuche uber die Anwendung der INH. Chemoprophylaxe bei der Rindertuberkulose. *Z. Hyg. Infekt*, Kr 148, 157.

[8] Bartmann (K.), 1960. — Die experimentellen Grundlagen einer Chemoprophylaxe der Tuberkulose mit Isonicotisaurehydrazid (INH). *Advanc. Tuberc. Res*, 10, 127.

[9] Basoli (G.), Canapa (A.) et Del Favero (I.), 1958. — Rilievi sulla chemiotherapia di prevenzione effectuata su gruppi di bambini nel comune di COMO. *G. Ital. Tuberc.*, 12, 133.

[10] Bernard (E.), Israel (L.) et Sankari (V.), Paris, 1965. — Sur la bonne tolérance de l'Isoniazide à dose « fortes ». *Rev. Tub.*, 1965, 29, 2 et 159.

[11] Bernard (E.), Goret (P.) et Toma (B.), 1968. — Le traitement des tuberculoses animales, une erreur lourde et nuisible. *Rec. Méd. Vét.*, 144, 375.

[12] Bourgeois (P.), Garaix (J.P.) et Bourgeois (D.), Paris, 1962. — Un cas d'intoxication aiguë par l'INH. *Rev. Tub. et de Pneumol.*, 26,5.

[13] Camy (M.), 1959. — Contribution à l'étude de la tuberculose du Vison. *Rec. Méd. Vét.*, 101.

[14] Cardoso (D.M.), 1963. — Personal communication.

[15] Castellani (G.), D'Esposito (C.) y Zacchi (B.), 1959. — Quimioprofilaxis de la tuberculosis. *Proc. XVI th Int. Vet. Congr.* (Madrid), 2, 699.

[16] Cerruti (C.G.), Anesada (A.) et Coricane (B.), 1961. — Sulll'attivita dell'idrazide dell'acido isonicotinico (INH) nell'infezione tubercolare bovida, risultati preliminari in campo pratico. *Atit. Soc. Ita. Sci. Vet.*, 15, 775.

[17] Cerruti (C.G.), Anesada (A.) et Coricane (B.), 1962. — Further on the activity of isoniazid in bovine tuberculosis. *Atti. Soc. Ital. Sci. Vet.*, 16, 513.

[18] Christie (D.W), 1966. — Claxo Laboratories Limited; communication personnelle.

[19] Christoph (H.J.), 1952. — Vergiftungserscheinungen bei einem Hunde nach peroraler Rimifon-Aufnahme. *Mh. Vet. Med.*, 7, 427.

[20] Comstock (G.W.), 1962. — Isoniazid prophylaxis in an undeveloped area. *Amer. Rev. respir. Dis*, 86, 810.

[21] Courtois, 1964. — Echec de l'INH-therapie chez les tuberculeux continuant à expectorer des bacilles immuablement sensibles à l'INH. *Acta tub. et pneum. Belgica*, 1, 9.

[22] Debre (R.), Gerbaux (J.), Lotte (A.) et Noufflard (H.), 1959. — *Bull. Union Internat. Tub.*, 29, 153. (Confér. internat. Istanbul.)

[23] Debre (R.), Noufflard (H.) et Foussereau (S.), 1959. — « Chimioprophylaxie » par l'Isoniazide et immunité antituberculeuse. Contribution expérimentale. *Rev. Franç. Et. chir. biol.*, 4, 32.

[24] Dormer (B.A.) and Wood (M.M.), 1960. — Prophylatie isoniazid in nurses in a tuberculosis Hospital. *Lancet*, 2, 837.

[25] Dormer (B.A.), Martinaglia (G.) and Hobbs (W.B.), 1961. — *INH* prophylaxis and treatment in bovines. *S. Afr. med. J.*, 35, 429.

[26] Ebina (T.), Munukata (K.) et Motomiya (M.), 1961. — Effet de l'Izoniazide sur l'incorporation de l'acetate de sodium I-14C dans les ac. gras des mycobact. *CR, Soc. Biol.*, (Paris), 155, 1190.

[27] Ebina (T.), Motomiya (M.), Munu Kata (K.) et Kobnya (G.), 1961. — Effet de l'izoniazide sur les ac. gras des mycobacteries. *CR Soc. Biol.*, Paris, 115, 1176.

[28] Egsmose (T.), Ang'awa (J.O.W.), Poti (S.J.), 1965. — Administration d'Isoniazide à des personnes en contact avec des malades atteints de tuberculose pulmonaire évolutive. *Bull. Organisation Mond. de la Santé*, 33, 3.

[29] Farina (T.), 1962. — Attuazione di un piano organico di undagini tubercoliniche e schermografiche e delle provincia di la Spezia. *Lotta C. Tuberc.*, 32, 130.

[30] Ferebee (S.W.), Mount (F.W.), Murray (F.J.) et Coll., 1963. — A Controlled trial of INH prophylaxies in mental institution. *Amer. Rev. respir. Dis.*, 88, 161,

[31] Francis (J.), 1956. — Natural and experimental tuberculosis in monkeys with observation on immunisation and chemotherapy. *J. comp. Path. therap.*, 66, 1231.

[32] Franke (R.), 1964. — Erfahrungen mit INH-Prophylaxe. *T. Diergeneesk*, 89, suppl. 167.

[33] Fremming (B.D.), Benson, Young and Harris, 1957. — Antituberculous therapy in macaca muleta monkeys. *Amer. Rev. Tuberc.*, 76, 225.

[34] Goerttler (V.) und Weber (E.), 1954. — Bovine Tuberkulose als Ursache humaner. Tuberkulose. (*Ferd. Enke Verlag, Stuttgart.*)

[35] Grumbach (F.), 1962. — Treatment of experimental murine tuberculosis with different combinations of isoniazid/streptomycin followed by isoniazid alone. *Amer. Rev.. resp. Dis.*, 86, 221.

[36] Grumbach (F.), Canetti (G.) and Grosset (J.), 1964. — Further experiments on long term chemotherapy of advanced murine tuberculosis, with emphasis on intermittent regimens. *Tubercology*, 45, 125.

[37] Guilleret (J.), 1955. — Essai de traitement de la tuberculose des carnivores par l'association d'un antibiotique et de la tuberculine. (*Ihese, Paris Alfort.*)

[38] Hauser (H.), 1963. — Bertrag zur Tuberkulom-Morphologie bei Zoo-Ruminaten nach Rimifon-Behandlung. *Echweiz. Arch. Tierneilk*, 105, 655.

[39] Hewell (B.) and Suyemoto (D.), 1954. — Tuberculin reactions of tuberculous patients on isoniazid therapy. *Amer. Rev. Tuberc.*, 69, 733.

[40] Heymann (H.), 1959. — Use of isoniazid in zoo animals. *Kleintrer-praxis*, 4, 123.

[41] Jaros (J.), Kruml (J.) and Kubin (M.), 1959. — Naturliche Tuberkuloseinfektion bei Affen und ein Versuch ihrer Vorbeuge. *Vet. Med.* (Praha), 32, 595.

[42] Jenne (J.W.), 1964. — Pharmakokineties and the dose of isoniazid and ptno-salicylic acid in the treatementoof tuberculosis. *Adv. Antibioti Chemother.*, 12, 407.

[43] Jones (O.G.), 1953. — Tuberculosis in a cheetah : the use of antibiotics and modern chemotherapentics. *Vet. Rec.*, 65, 453.

[44] Jones (O.G.), 1954. — The use of modern therapeutics in tuberculosis. *Vet. Rec.*, 66, 474.

[45] Katz (J.), Kunofsky (S.), Damyonaitis (V.) and Coll., 1962. — Effect of isoniazid upon the reactivation of inactive tuberculosis. *Amer. Rev. Respir. Dis.*, 86, 8.

[46] Kleeberg (H.H.), 1962. — Esperienze di chemiotherapia della tuberculosi bovina. *Vet. Ital.*, 13, 9.

[47] Kleeberg (H.H.), 1963. — Eradication of bovine tubercolis. *US. Afr. Vet. Med. Ass.*, 34, 393.

[48] Kleeberg (H.H.), 1966. — Chemotherapie and chemoprophylaxis of tuberculosis in cattle. *Adv. Tuber. Res.*, (Krager, Bale, New-York), 15, 189.

[49] Kreis (B.), 1958. — Les déficiences enzymatiques des bacilles tuberculeux. *Progr. ant. Explor. Tuberc.*, 9, 178.

[50] Kublin (M.), Z'avadilova (Z.) et Freslava (A.), 1959. — Chemoprophylaxe prokusné tuberkulozy hydrazidem kys isonikotinové. *Vet. Med.*, (Prague), 4, 577.

[51] Legori (E.), 1953. — Profilassi antituberculare e trattamento della tuberculosi bovina con idrazide dell'acido isonicotinico. *Clin. Vet.*, 76, 315.

[52] Levi-Valensi (A.), Levi-Valensi (P.) et Madame Farisse (P.), 1962. — Tuberculose INH et carence en vit. B. *Rev. tub. et Pneumol.*, 26, 5.

[53] Lotte (A.) et Roussillon, 1960. — Enquête sur la chimioprophylaxie et la chimiotherapie précoce des tuberculoses primaires de l'enfant et de l'adolescent. *Bull. Int. Nat. hygiène*, 5, 713.

[54] Mac Dermott (W.), 1959. — *Bull. Union Internat. Tub.*, 29, 243. (*Confer. Internat. Istanbul*).

[55] Marche, 1960. — Etude Comparative des résultats obtenus avec l'INH à dose forte et l'INH à dose commune. *Bull. Union Internat. Tub.*, 1, 20.

[56] Mascitelli-Coriandoli (E.) et Boldrini (R.), 1957. — Formulatione quantitative del meccanismo d'azione dell'azoniasido. *Igiene Sanit. pubbl.*, 13, 416.

[57] Meyer (A.), Madame Nadjar (G.), Lafontaine (E.), Lemer et Colbert (M.), 1963. — Résultats de la chimioprophylaxie lors du virage des réactions tuberculiniques dans une collectivité de jeunes adultes. *Rev. de Tub. et Pneumol.*, 29, 1.

[58] Mitchison, 1963. — Etude comparative des résultats de la chimiotherapie par l'INH en association et par l'INH seul. *Bull. Un. Int. Tub.*, 1, 7.

[59] Montemagno iF.) e Zacchi (B.), 1961. — Chemioprofilassi della tubercolosi bovina nella resistenza antitubercolare di tipo immundario in vitelli trattati sin dalla nascita e per 100 giorni consecutivi con isoniazide in ambiente infetto. *Acta med. vet. Napol.*, 7, 3.

[60] Monti (F.), 1953. — Saggi terapeutici nella tubercolosi spontanea dei carnivori domestici. *Zooprofilassi*, 8, 321.

[61] Monti (F.), 1956. — Studio clinico radiologico di un caso di tuberculosi ossea del gatto trattati con isonicotinoidrazide. *Vet. Ital.*, 7, 871.

[62] Moretti (B.) e Pedini (B.), 1952. — Primi rilievi sul trattamento con idrazide dell'acido isonicotinico in forme acute di tuberculosi bovina. *Nuova Vet.*, 28, 345 e 390.

[63] Moretti (B.) e Pedini (B.), 1953. — Sull'attivita preventiva antitubercolare nel vitello dell'idrazide dell'acido isonicotinico. *Nuova Vet.*, 29, 322.

[64] Nai (D.D.) e Pedini (G.), 1960. — Ulteriori osservazione sulla negativazione allergica dei bovini tubercolino-positivi trattati con isoniazide. *Atti. Soc. Ital. Sci. Vet.*, 14, 612.

[65] Nasta (M.), George (A.), Archiri (G. et M.), 1959. — Chimioprophylaxie et vaccination concommittante au BCG. *Rev. Tub.* (Paris), 23, 631.

[66] Pulling (F.B.), 1952. — On an outbreak of bovine tuberculosis in mink and treatment with Rimifon. *J. Amer. med. Ass.*, 212, 389.

[67] Rosati (T.) e Badiali (L.), 1959. — L'izoniazide nella profilassi della tubercolosi bovina. *Notiz. Ist. vaccin. antituberc.*, 11, 7.

[68] Rosati (T.) et Badiali (L.), 1961. — Chimioprophylaxie de la tuberculose bovine. *Bull. Off. Int. Epizoot.*, 56, 935.

[69] Rosati (T.), 1963. — Chemoprophylaxis of bovine tuberculosis. *Ann.* « *Ist-Forlanini* », 23 suppl. 359.

[70] Schulze (W.) und Meese (M.). — Zur Klinik der Tbc DER Fleischfresser und von Tieren in zoologischen Garten und ähnlichen Unternehmen. *Mh. Vet. med.*, 12, 469.

[71] Seelemann (M.), Burckiel (H.) und Rackow (H.G.), 1957-1958. — Chemoprophylaktische Versuche bei Rindertuberkulose. *Zbl. Vet. med.*, 4, 80 und 101; 5, 609.

[72] Seifert (H.), 1962. — Chemoprophylaxe zur Verhütung von Infektionskrankheiten bei Rinder. *Vet. med. Nachr.*, 4, 207.

[73] Spryzak (A.), 1961. — Control of bovine tuberculosis with reference to chemoprophylaxis in calves. *Bull. de l'Off. Internat. Epizoot.*, 56, 958.

[74] Spryzak (A.), Zorawski (C.), 1964. — Use of isoniazid in calves from tuberculous herds. *Medyc. Wet. Lublin*, 20, 263.

[75] Spryzak (A.), 1964. — An accelerated restoration to health of a tuberculous herd by the preventive application of isoniazid. *Bull. vet. Int. Pulawy.*, 8, 44.

[76] Teichmann und Koelber, 1964. — Beitrag zur schellen INH. *Staffwechsels Prax. Pneumol.*, 8, 535.

[77] Teuscher (E.), 1956. — Zur. Kanguruhtuberkulose. (*Thesis, Zürich*).

[78] Tirunarayanan (M.O.) et Vischer (W.A.), 1959. — Inactivation of Isoniazid by peroxydase. *Nature Lond.*, 187, 68.

[79] Toida (I.), 1960. — Breakdow of Isoniazid by liver preparations. *Jap. J. Tuberc.*, 8, III.

[80] Tsukamura (M.) et Tsukamura (S.), 1959. — Effect of isoniazid on protein synthesis of mycobacteria. *Amer. Rev. respir. Dis.*, 89, 572.

[81] Ucar (N.), 1960. — Tuberculosis prophylaxis in calves with isoniazid. *Türkvet. Hekim dern. Derg.*, 30, 624.

[82] WADA (H.), ITO (K.) et MORISINE (T.), 1959. — The inhibition mechanism of isonicotinyl hydrazide and its derivawies on V. B6-enzymes. I the inhybtion mechanism on tryptophanase. *Kekkahn*, 34, 429.

[83] WINDER (R.), 1962. — Metal ions and isoniazid action. *Amer. Rev. respir. Dis.*, 85, 925.

[84] WOLFF (H.G.), 1957. — Eine Kurze Erganzung zur Dr. U. Mether, Muchen : Bettrag zur Tuberculose des Hundes und der Katze. *Tieräztl. Umsch.*, 12, 195.

[85] WOLD, Health Organisation, 1957. — Chemotherapy and chemoprophylaxis in tuberculosis control. *Techn. Rep. Ser.*, 144.

[86] ZORINI (O.), 1963. — Human and bovin antituberculosis chemoprophylaxis with isoniazid in Italy. *Dis. chest.*, 2, 131.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 13

I - LA CHIMIOTHERAPIE 17
1) *Chez l'homme* 17
2) *Animaux autres que les bovins* 24
3) *Bovins* 28
— Modalités 28
— Résultats 33

II - LA CHIMIOPROPHYLAXIE 53
1) *Chez l'homme* 53
2) *Chez les bovins* 56

III. CONSIDERATIONS GENERALES. INTERET PRATIQUE 65
1) Chimiothérapie 65
2) Chimioprophylaxie 67
3) Applications pratiques 68

CONCLUSION 71

BIBLIOGRAPHIE 73

IMPRIMERIE M. ESPIC
TOULOUSE

Dépôt légal : 1er Trimestre 1969
N° imprimeur 66-69